УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА
Для студентов медицинских институтов

Е.А. Лужников

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Издание второе, переработанное и дополненное

Рекомендовано Управлением учебных заведений Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве учебника для студентов медицинских вузов

Отсканировал Merfolk



Москва "Медицина" 1994

~~ББК 41.8~~
Л83
УДК 615.9~~(075.8)~~

Лужников Е. А.
Л 83 Клиническая токсикология: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1994. — 256 с.: ил. — (Учеб. лит. Для студ. мед. ин-тов). — ISBN 5-225-00902-6

Во втором издании учебника (первое вышло в 1982 г.) с учетом новых научных данных о механизмах токсического повреждения организма и особенностях клинического течения ведущих патологических синдромов при острых отравлениях выдвинут принцип комплексного применения детоксикационной и патогенетической терапии. Приводятся сведения о патогенезе, клинической картине, методах диагностики и лечения новых форм острых отравлений.

Л $\frac{4107030000-18}{039(01)-94}$ Без объявления ББК41.8

ISBN 5-225-00902-6

ПРЕДИСЛОВИЕ

Для современного человека стало привычно жить в обстановке токсикологической напряженности, обусловленной экологическими и технологическими катастрофами, профессиональными вредностями, несчастными случаями в быту, развитием по суицидальным и криминальным причинам различных заболеваний химической этиологии. Около 6 млн наименований химических соединений, накопленных в окружающей среде, представляют потенциальную опасность для здоровья населения. Неотложную помощь при этих распространенных заболеваниях часто оказывают не только врачи-токсикологи, но и другие специалисты, что создает необходимость постоянной «токсикологической настороженности» и овладения определенным уровнем специальных знаний в области токсикологии.

Медицинское образование не может считаться полным без ознакомления с современными методами искусственной детоксикации (гемодиализ, гемофильтрация, гемосорбция, плазмаферез и др.), которые широко применяются в современной ургентной медицине не только для лечения острых отравлений, но и для борьбы с распространенным синдромом эндогенной интоксикации, который часто осложняет течение любого тяжелого заболевания.

К настоящему времени завершилось выделение клинической токсикологии как самостоятельной практической и научной медицинской дисциплины. Свидетельством этого является организация специализированных отделений (центров) для больных с отравлениями химической этиологии в многопрофильных больницах больших городов (с населением более 0,5 млн человек), создание кафедр клинической токсикологии во многих ведущих институтах усовершенствования врачей (Москва, Санкт-Петербург, Нижний Новгород и др.) и утверждение (1990) новой межкафедральной

программы по клинической токсикологии для медицинских институтов, согласно которой внесены некоторые изменения в текст второго издания настоящего учебника. Они заключаются в более детальном разъяснении принципа комплексной детоксикации организма при острых отравлениях, в дополнениях к материалам, освещающим иммунологические аспекты патогенеза «химических болезней» и методы физиогемотерапии, более подробном описании основных нозологических форм.

Сокращения в основном касаются материала о патологических синдромах острых отравлений (токсический шок, острая дыхательная недостаточность и т. д.), которые освещаются в учебниках по анестезиологии и реаниматологии.

Этот учебник отражает богатый клинический опыт Республиканского научного центра лечения отравлений Института им. Н. В. Склифосовского, сотрудникам которого автор приносит свою глубокую благодарность за помощь в работе.

Чл.-кор. РАМН и АТН РФ,
лауреат Государственной премии СССР
профессор Е. А. ЛУЖНИКОВ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ (АлАТ) — аланиновая аминотрансфераза
АСТ (АсАТ) — аспарагиновая аминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
АХЭ — ацетилхолинэстераза
БОВ — боевые отравляющие вещества
ГЖХ — газожидкостная хроматография
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КФК — креатининфосфокиназа
КОС — кислотно-основное состояние
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
МДГ — малатдегидрогеназа
МСЧ — медико-санитарная часть при промышленных предприятиях
МО — минутный объем крови
МОК — магнитная обработка крови
МОД — минутный объем дыхания
МЦК — масса циркулирующей крови
ОЗК — операция замещения крови
ОПН — острая почечная недостаточность
ПДК — предельно допустимая концентрация токсичных веществ
ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
СДГ — сукцинатдегидрогеназа
ТСХ — тонкослойная хроматография
УО — ударный объем крови
ФОВ — фосфорорганические вещества
ФОИ — фосфорорганические инсектициды
ХЭ — холинэстераза
ЦВД — центральное венозное давление
ЦНС — центральная нервная система
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ — электрокардиография
ЭМГ — электромиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
BE — дефицит оснований
CCl_4 — четыреххлористый углерод
CO — монооксид углерода, угарный газ
COHb — карбоксигемоглобин
DL_{50} — среднесмертельная доза токсичных веществ, вызывающая гибель 50% подопытных животных
Ht — гематокрит
mHb — метгемоглобин
P_{CO_2} — напряжение углекислого газа в крови
pH — концентрация водородных ионов
pKa — обратный логарифм константы диссоциации
P_{O_2} — напряжение кислорода в крови
SH — сульфгидрильные группы

ВВЕДЕНИЕ

Встреча человека с ядами состоялась в те далекие времена, когда наши предки впервые столкнулись с ядовитыми животными и растениями.

Действие ядов было покрыто тайной и объяснялось связью со злыми духами и черной магией. Пользоваться ядами для охоты на животных, с преступной, а затем и с лечебной целью люди научились задолго до того, как поняли механизм действия ядовитых веществ. В греческой и римской мифологии можно найти подробные описания приготовления и применения ядов. В истории Древнего Рима упоминается о судебном процессе над обществом матрон-отравительниц (331 г. до н. э.), а также о специальном закоие о преступлениях с примененнем яда (81 г. до н. э.), что свидетельствует о значительном распространении их в древние века. В качестве ядов обычно использовались высокотоксичные вещества растительного происхождения — алкалоиды и гликозиды (стрихнин, кураре, аконит, строфантин, белена, дурман, мандрагора, цикута и т. д.).

В мрачный период средневековья отравления были широко распространены как в полнтике, так и в частной жизни. Чаще всего использовали мышьяк, который составил целую «эпоху» в истории применения ядов в криминальных целях, стал причиной смерти многих тысяч жертв необузданных страстей и коварных замыслов. В произведениях художественной литературы разных стран и народов имеется множество примеров применения ядов («Гамлет», «Отелло», «Ромео н Джульетта» В. Шекспира, «Три мушкетера», «Граф Монте-Кристо» А. Дюма, «Моцарт и Сальери» из «Маленьких трагедий» А. С. Пушкина, «Госпожа Бовари» Г. Флобера, «Воскресение» Л. Н. Толстого и т. д.).

С развитием химии на рубеже XVIII—XIX вв. были открыты механизмы биологического действия химических веществ и яды потеряли свое мистическое значение. Позднее стали появляться многочисленные синтетические вещества, многие из которых оказались высокотоксичными. В настоящее время число химических веществ, используемых в промышленности, сельском хозяйстве, медицине, быту, неуклонно увеличивается, что создает новую экологическую опасность для здоровья человечества.

Особую актуальность проблема острых и хронических отравлений приобрела в последние десятилетия вследствие накопления в окружающей современного человека естественной среде огромного количества различных химических препаратов — около 6 млн наименований. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 60-х годах в странах Западной Европы по поводу острого отравления госпитализировался в среднем 1 человек на 1000 жителей, в 70—80-х годах — почти вдвое больше (для сравнения: больных с острым инфарктом миокарда поступает в больницы в среднем 0,8 человека на 1000 населения). Эти больные составляют 15—20% всех лиц, экстренно поступающих на стационарное леченне по неотложным показаниям.

Больничная летальность при острых отравлениях обычно не превышает 2—3%, но в связи с их широкой распространенностью и большим числом случаев смерти на догоспитальном этапе (например, при отравлении алкоголем около 80%) общее число жертв достаточно велико и составило в 1992 г. 55 000. Оно значительно превышает число погибших от всех инфекционных заболеваний, включая туберкулез.

В мире ежегодно регистрируется несколько миллионов отравлений от укусов ядовитых змей и насекомых, а также от использования в пищу различных ядовитых рыб.

В настоящее время около 500 различных токсических веществ вызывают наибольшее число острых отравлений. Обычно они регистрируются как несчастные случаи на производстве и в быту, чаще среди жителей крупных городов.

В нашей стране, как и в большинстве стран мира, острые отравления часто встречаются в клинической практике.

Распространенность острых отравлений, по данным обращаемости на станции скорой помощи различных городов РФ (в 1987—1988 гг.), составляет 1,7—4,0 человека на 1000 населения (в среднем 2,9), а уровень госпитализации — около 65%.

Среди госпитализированных в специализированные токсикологические центры (1990) доля больных с острыми отравлениями прижигающими жидкостями, в основном уксусной эссенцией, составляет 4,6—21,8%; различными медикаментами, преимущественно психотропного действия, — 19,7—63,1%, этиловым алкоголем и его суррогатами — 5,9—49,3%. Заметное место занимают отравления фосфорорганическими инсектицидами — 0,9—7,6%.

Удельный вес детских отравлений в нашей стране срав-

нительно невелик и занимает не более 8%, летальность при них — от 0,8 до 1%.

По данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Москвы (1985), острые отравления составляли 23,5% всех случаев насильственной смерти, уступая по частоте только механическим повреждениям. Часто встречается ошибочная диагностика отравлений. В структуре расхождения диагнозов по основному заболеванию доминирует неправильная диагностика отравлений (19,3%), особенно в тех случаях, когда причиной смерти оказывается травма черепа или ишемическая болезнь сердца.

В последние годы отмечается дальнейший рост числа смертельных отравлений алкоголем и его суррогатами, а также лекарственными средствами психотропного действия при относительном снижении числа отравлений фосфорорганическими инсектицидами, угарным газом и уксусной эссенцией.

Причины острых отравлений можно разделить на две основные категории: субъективные, непосредственно зависящие от поведения пострадавшего, и объективные, вызванные конкретно сложившейся «токсической ситуацией». Однако в каждом случае острого отравления обычно можно обнаружить влияние причин обеих категорий.

Субъективные причины связаны в основном с самоотравлением в результате случайного (ошибочного) или преднамеренного (с целью самолечения или самоубийство) приема внутрь различных химических препаратов.

В большинстве стран мира отмечается постоянное увеличение числа бытовых (случайных и суицидальных) отравлений, которые происходят во внепроизводственных условиях и составляют около 98%. Профессиональные отравления, непосредственно связанные с производством, имеют преимущественно хронический характер.

Криминальные случаи острых отравлений, возникающие вследствие использования токсических веществ с целью убийства или развития у пострадавшего беспомощного состояния, в настоящее время представляют определенную опасность.

Среди объективных причин, определяющих рост числа острых отравлений, следует назвать несомненное влияние напряженности современных условий жизни, вызывающей у некоторых людей потребность в постоянном приеме седативных средств.

В числе прочих причин отравлений заметное место занимает самолечение, а также использование токсических веществ для внебольничного прерывания беременности. Особое место в возникновении острых отравлений отводится алкоголизму и токсикоманиям, которые в этом отношении следует считать факторами риска.

Отравления у детей обычно связаны с неправильным хранением медикаментов и домашних химикалиев в доступных для них местах.

Таким образом, проблема острых отравлений ставит перед органами здравоохранения ряд сложных задач, связанных с необходимостью широкой информации врачей о токсических свойствах различных химических препаратов и новых эффективных методах лечения «химических болезней», дальнейшего улучшения организации специализированной службы при данной патологии, что в свою очередь требует специальной подготовки медицинского персонала, главным образом врачей.

Часть I

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Глава 1

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

1.1. ПРЕДМЕТ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

1.1.1. Основные понятия

Токсикология (от греч. *toxicon* — яд и *logos* — учение) — *это область медицины, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда.* В роли последнего может оказаться практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушения жизненно важных функций и создать опасность для жизни. Токсичность вещества тем больше, чем меньшее его количество (доза) вызывает расстройства жизнедеятельности организма. Вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм в малом количестве, называется ядом.

Предполагая это универсальное свойство химических веществ, знаменитый врач средневековья Парацельс (1493—1541) считал, что «все есть яд и ничто не лишено ядовитости. Яд от лекарства отличается дозой». Многие химические вещества, принятые внутрь в оптимальной дозе, приводят к восстановлению нарушенных какой-либо болезнью функций организма и тем самым проявляются лечебные свойства. Другие вещества являются составной частью живого организма (белки, жиры, углеводы и т. д.), поэтому для проявления их токсических свойств нужны особые условия. Чаще токсическое влияние оказывают чуждые живому организму вещества, которые получили название «ксенобиотики» (от греч. xenos — чужой). Некоторые вещества, находясь в определенном количестве и состоянии в среде обитания или внутренней среде организма человека и животных, являются обязательным условием их существования, например микроэлементы (серебро, кадмий, литий, кобальт и т. д.).

Таким образом, одно и то же химическое вещество может быть ядом, лекарственным и необходимым для жизни средством в зависимости от ряда условий, при которых оно встречается и взаимодействует с организмом.

Патологическое состояние, развивающееся вследствие взаимодействия яда с организмом, называется интоксикацией, или отравлением. В соответствии с принятой терминологией отравлением обычно называют только те интоксикации, которые вызваны «экзогенными» ядами, поступившими в организм извне.

1.1.2. Задачи токсикологии. Токсикометрия

В основе общей токсикологии лежит учение о движении токсических веществ в организме: пути их поступления, распределения, метаболического превращения (биотрансформация) и выведения. Поэтому первой задачей токсикологии является обнаружение и характеристика токсических свойств химических веществ, которые способны вызвать в организме животных или человека патологические изменения, а также изучение условий, при которых эти свойства возникают, наиболее ярко проявляются и исчезают. Взаимодействие яда с организмом изучается в двух аспектах: как влияет вещество на организм (токсикодинамика) и что происходит с веществом в организме (токсикокинетика). Второй задачей токсикологии является определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества (токсикометрия).

Основными параметрами токсикометрии являются следующие: Lim_{ac} — порог однократного (острого) действия токсического вещества — минимальная пороговая доза, вызывающая изменения показателей жизнедеятельности организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций;

$DL_{50}(DL_{100})$ — среднесмертельная (смертельная) доза, вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при определенном способе введения (внутрь, на кожу и т. д., кроме ингаляции) в течение 2 нед последующего наблюдения. Выражается в миллиграммах вещества на 1 кг массы тела животного (мг/кг);

$CL_{50}(CL_{100})$ — концентрация (доза), вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при ингаляционном воздействии, выражается в миллиграммах на 1м^3 воздуха (мг/м^3);

ПДК — предельно допустимая концентрация вещества

в воздухе, выражается в миллиграммах на 1 $м^3$ воздуха ($мг/м^3$);

ОБУВ — ориентировочный безопасный уровень воздействия вещества, выражается также в миллиграммах на $1 м^3$ воздуха ($мг/м^3$).

Токсическая опасность химического вещества характеризуется величиной зоны острого токсического действия:

$$\frac{DL_{50}}{Lim_{ac}}.$$

Чем больше эта величина, тем безопаснее данное вещество.

Токсический эффект может быть оценен при помощи определения функциональных или структурных изменений органов и систем. Поэтому третьей задачей общей токсикологии является изучение клинических и патоморфологических признаков отравления при различных путях поступления яда в организм. В этом отношении отравление можно рассматривать как своеобразную химическую травму организма, и задача токсиколога — установить ее непосредственную локализацию и общую реакцию организма.

Большое теоретическое и практическое значение имеет определение «избирательной токсичности» яда, т. е. его способности в большей степени повреждать определенные клетки или ткани, не затрагивая при этом другие, с которыми он находится в непосредственном контакте.

Получение такой информации необходимо для изыскания эффективных противоядий (антидотов) и других средств лечения, а также способов предупреждения отравлений.

Следует подчеркнуть, что показатели токсичности зависят не только от свойств яда, но и от видовой, половой, возрастной и индивидуальной чувствительности к нему организма. Поэтому четвертой задачей токсикологии является разработка основ экстраполяции на человека полученных в эксперименте данных. Известно, что при выпуске нового лекарственного препарата его клинические испытания на человеке обязательны. При этом предсказание его лечебного и токсического действия на основании опытов на животных оказывается правильным при изучении на крысах не более чем в 35% случаев, а на собаках — в 53%. Точные значения смертельных доз и концентраций для человека, естественно, не установлены. Поэтому при экстраполяции экспериментальных данных на человека рекомендуется руководствоваться следующим правилом: если

смертельные дозы для обычных 4 типов лабораторных грызунов (мыши, крысы, морские свинки и кролики) различаются незначительно (в 3 раза и меньше), существует высокая вероятность ($\leq 70\%$) того, что для человека они будут такими же.

Токсикология решает широкий круг задач с привлечением знаний и методов исследования многих смежных естественных наук, особенно общей и органической химии, биохимии, физиологии, иммунологии, генетики и т. д. Основным ее методическим приемом служит эксперимент на животных, тщательно спланированный и технически хорошо оснащенный, для выявления наиболее тонких механизмов действия ядов на организменном, системном, органном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях.

1.1.3. Разделы токсикологии

В настоящее время в токсикологии определяются следующие направления: теоретическое (экспериментальное), профилактическое (гигиеническое) и клиническое.

Основные направления и разделы токсикологии

I. Теоретическая токсикология (экспериментальное моделирование)
   - Токсикокинетика
   - Токсикодинамика

II. Профилактическая (гигиеническая) токсикология
   - Коммунальная
   - Промышленная
   - Сельскохозяйственная
   - Пищевая
   - Бытовая и др.

III. Клиническая токсикология
   - Химические болезни:
     - острые
     - хронические
   - Лекарственные болезни:
     - острые
     - хронические
   - Токсикомании (клиническая наркология)

IV. Специальные виды токсикологии
   - Военная
   - Авиационная
   - Космическая
   - Подводная
   - Судебная и др.

Теоретическая токсикология решает проблемы выявления основных законов взаимодейст-

вия организма и ядов, их токсикокинетики и токсикодинамики.

Профилактическая (гигиеническая) **токсикология** изучает проблемы определения степени опасности и разрабатывает меры и способы предотвращения и защиты от токсического воздействия химических веществ в окружающей человека среде. Поэтому она носит экологический характер и включает следующие основные разделы: коммунальный, пищевой, промышленный, сельскохозяйственный и бытовой.

Клиническая токсикология — раздел токсикологии, исследующий заболевания химической этиологии, т. е. химические болезни человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений окружающей его среды. Основными разделами клинической токсикологии являются:

1) токсикология острых химических болезней (отравлений), развивающихся вследствие одномоментного воздействия токсической дозы химических соединений;

2) токсикология хронических химических болезней (отравлений), возникающих при длительном и многократном воздействии токсических веществ;

3) наркологическая токсикология, предметом изучения которой являются механизмы болезненного пристрастия человека к некоторым видам токсических веществ, именуемых наркотиками, и меры борьбы с ними;

4) лекарственная токсикология, задача которой — определение широты терапевтического индекса лекарственных средств, их побочного и вредного действия на организм (лекарственная болезнь), разработка способов предупреждения и лечения лекарственных отравлений.

В последнее время к клиническому направлению токсикологии относят учение о биологическом действии синтетических материалов, имплантируемых в организм человека (сосудистые протезы, искусственные клапаны сердца, суставы и т. д.).

Кроме того, выделяются **специальные виды токсикологии**, которые изучают отравления людей и животных в особых условиях или обстоятельствах при воздействии определенного вида токсических веществ. Это военная, авиационно-космическая, судебная и прочие виды токсикологии, которые обычно включают в себя элементы всех основных направлений — теоретического, гигиенического и клинического.

1.1.4. Клиническая токсикометрия

Клиническая токсикология отличается тем, что в сфере ее применения возможность проведения контролируемого эксперимента представляет большую редкость. Условия взаимодействия яда с организмом разных людей неидентичны вследствие вариабельности предшествующих отравлению болезней, постоянно изменяющейся чувствительности к ядам вследствие привыкания или проводимого медикаментозного лечения, наличия хронических отравлений (алкоголизм, курение и т. д.), больших различий в возрастном составе больных, климатических условий и социальных обстоятельств. Даже такое классическое положение общей токсикологии, как прямая зависимость токсичности от дозы химических соединений и пути поступления, в клинической токсикологии не всегда справедливо. Здесь на первое место выходят особенности данного организма и характер оказанной медицинской помощи, а не доза токсического вещества. В этом отношении показательны примеры отравлений алкоголем и некоторыми наркотиками, токсическая доза которых для людей, к ним привыкших, в несколько десятков раз выше, чем для лиц, впервые их употребивших.

В клинической токсикологии расчет, подобный экспериментальному расчету (DL_{50}), естественно, невозможен. Традиционно используется понятие **условной смертельной дозы**, которое соответствует минимальной дозе, вызывающей смерть человека при однократном воздействии данного вещества. Эта величина, как правило, может быть определена весьма приблизительно, так как регистрируется по анамнестическим или другим, обычно косвенным, данным при случайных или преднамеренных острых отравлениях.

Более информативны объективные данные о токсической концентрации химических соединений в крови больных (мкг/мл, или мэкв/л), полученные при специальных исследованиях в химико-токсикологических лабораториях центров по лечению отравлений.

Основными параметрами клинической токсикометрии являются: **пороговая концентрация** ядов в крови, при которой обнаруживаются первые симптомы отравления; **критическая концентрация** — соответствующая развернутой клинической картине отравлений и **смертельная концентрация**, при которой обычно наблюдается смертельный исход.

1.1.5. Задачи и методы клинической токсикологии

Среди задач клинической токсикологии можно выделить три основные группы: диагностические, лечебные и профилактические.

Диагностические задачи касаются разработки и исследования способов клинической и лабораторной диагностики отравления, причем в последней имеется в виду клиническая интерпретация полученных лабораторных данных.

Лечебные задачи заключаются в разработке и применении комплексного метода лечения отравлений, включающего мероприятия по ускоренному удалению ядов из организма, снижению токсичности при помощи противоядий (антидотов), и проведении симптоматической терапии, направленной на поддержание функций органов и систем организма, наиболее пострадавших при воздействии токсического вещества.

Профилактические задачи обязательно включают изучение эпидемиологии отравлений, причин их развития и способов предотвращения. При этом следует учитывать, что большинство отравлений развивается вследствие несчастных случаев, предотвращение которых составляет сложную социальную проблему.

Основной диагностической задачей клинической токсикологии является определение признаков, свойственных данному отравлению. Для этого используются как объективное наблюдение за больными в клинике, так и инструментальный контроль. К нему относятся специфические методы токсикологической химии, используемые для лабораторного определения концентрации токсических веществ в биологических средах (кровь, моча, лимфа, спинномозговая жидкость и т. д.), и неспецифические методы инструментальной диагностики и регистрации функций сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, реография и т. д.), центральной нервной системы (ЭЭГ) и других систем организма, применяемых в настоящее время в терапии, реаниматологии и т. д.

Научная и практическая ценность полученной в клинической практике информации превышает по значению экспериментальную, так как отравления человека представляют собой патологический процесс взаимодействия токсического вещества и систем организма, протекающий в естественных условиях, который невозможно моделировать в эксперименте на животных. Вот почему результаты клинического исследования являются решающими в определении степени токсичности химических соединений, например лекарственных средств, пищевых добавок и т. д.

1.2. ИЗ ИСТОРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

1.2.1. Токсикология в древности и в эпоху средневековья

Возраст токсикологии как области медицинских знаний принято приравнивать к возрасту медицины. В одном из наиболее древних литературных источников медицины — Эберском папирусе (1500 г. до н. э., Египет) содержится информация о ядовитых растениях, многие из которых позже стали использоваться человеком в качестве лекарственных средств или орудия убийства. Это аконит, соком которого древние китайцы впервые стали смачивать свои стрелы; опий, ставший первым лекарственным средством от боли и снотворным; алкалоиды белладонны, придававшие особую прелесть женским глазам и ставшие распространенным косметическим средством; гликозиды дигиталиса, облегчающие страдания больных с сердечными заболеваниями.

В древнеиндийских книгах («Аюрведа», 900 г. до н. э.) также приводятся сведения о ядах и противоядиях. Древнегреческий ученый Гиппократ, основоположник практической медицины (400 г. до н. э.), имел вполне определенное понятие о яде и отравлении в их диалектическом единстве и заложил принципиальные основы лечения отравлений как заболеваний, связанных с поступлением в организм ядовитых веществ. Обстоятельные сведения о ядах и отравлениях содержатся в более поздних древнегреческих источниках. В сочинениях Аристотеля (384—322 до н. э.), Теофраста (350 г. до н. э.), Никандра из Цолофона (150 г. до н. э.) обсуждается действие на организм человека многих растительных и животных ядов, некоторые из которых предлагаются в качестве лекарственных средств. Метафизический характер философских взглядов этих авторов наложил свой отпечаток на их медицинские воззрения. На много столетий вперед сохранился «антидотный» подход к лечению не только отравлений, но и многих других болезней человека. Считалось, что для каждой из них можно подобрать «противоядие», причем выбор его обычно обосновывался традицией или философским заключением. Поэтому наряду с разумными лечебными рекомендациями в число «антидотов-противоядий» часто попадали такие средства, как содержимое желчного пузыря козла или ношение на пальце кольца с полудрагоценным камнем александритом.

Сила традиций в медицинской практике лечения отравлений оказалась настолько велика, что подобные мифические «антидоты» попадали из одного руководства в другое без должной критики и некоторые из них дожили до наших дней.

Наибольшее значение для дальнейшего развития клинической токсикологии имеют труды ученых-медиков, которые сами занимались практической деятельностью и могли на собственном опыте проверить эффективность некоторых противоядий. Гален (ок. 130 — ок. 200) и Абу Али Ибн Сина (Авиценна, ок. 980—1037) оставили научные труды по токсикологии, проникнутые духом клинического опыта как главного критерия истины.

Наиболее выдающимся последователем этого направления был Парацельс (1493—1541). Вооруженный материалистическим мировоззрением.

он заложил основы современной токсикологии, доказав, что яд — химическое вещество с определенной структурой, от которой зависит его токсичность, а от лекарственного вещества он отличается только величиной дозы. С тех пор основой токсикологических исследований стал эксперимент, а не философские рассуждения.

1.2.2. Токсикология в период XVIII—XIX веков

Замечательным представителем токсикологов этого периода является испанский врач М. Д. Б. Орфила (1787—1853), который первым попытался определить закономерность в отношениях между физико-химическими свойствами и биологическим действием известных ему ядов в эксперименте на животных и при клинических наблюдениях. Ему принадлежит первое определение токсикологии как самостоятельной науки о токсических свойствах химических веществ. Орфила первым обратил внимание на необходимость химического анализа биологических сред организма для объективного юридического подтверждения отравления как причины смерти и предложил целый ряд химических тестов для определения ядов в организме человека, некоторые из которых используются до сих пор. Таким образом, он показал возможность объективной дифференциальной диагностики отравлений и заложил основы для развития судебной токсикологии.

Большое значение для того времени имело открытие одним из его последователей К. Маршем (1846) возможности определения в биосредах организма мышьяка — наиболее распространенного средства криминальных отравлений, что имело большое практическое значение. В последующем это направление в развитии токсикологии стало доминирующим, и первые руководства по клинической токсикологии для практических врачей были созданы судебными медиками.

1.2.3. Клиническая токсикология в России

В России вклад в создание научной токсикологии был сделан Г. И. Блосфельдом (1798—1894), который, возглавляя кафедру судебной медицины в Казанском университете, впервые ввел преподавание токсикологии как самостоятельной дисциплины и создал первое оригинальное руководство по судебной токсикологии. Позднее, в 1902 г., судебным медиком Д. П. Косоротовым (1856—1920), работавшим в Петербурге, был создан учебник токсикологии, содержавший основные разделы клинической токсикологии.

Возникновение в конце прошлого века благодаря трудам К. Бернара (1813—1878), И. М. Сеченова (1829—1905), И. П. Павлова (1849—1936) и других выдающихся ученых-естествоиспытателей экспериментальной медицины позволило токсикологии полностью встать на научные основы. Эти ученые оставили яркие образцы истинно научного подхода к исследованию токсических свойств целого ряда веществ: кураре (К. Бернар), этилового алкоголя (И. М. Сеченов), брома и кофеина (И. П. Павлов) и положили начало развитию экспериментальной (теоретической) токсикологии, наиболее полно развитой в трудах их учеников и последователей, наших соотечественников Е. В. Пеликана (1824—1884) и И. М. Догеля (1830—1916).

За годы Советской власти большое влияние на развитие клинической токсикологии оказали исследования ведущих отечественных фармакологов и токсикологов, в первую очередь ленинградской школы, возглавляемой А. Н. Лихачевым (1866—1942). Наиболее заметным было влияние работ В. М. Карасика (1894—1964), посвященных изучению патогенеза и методов лечения острых отравлений метгемоглобинобразующими ядами, и Н. В. Лазарева (1895—1974), создавшего учение о наркотиках как ядах и лекарственных средствах. В более поздний, послевоенный, период с появлением острых отравлений фосфорорганическими соединениями большое значение приобретают посвященные экспериментальному исследованию этой новой патологии работы С. Н. Голикова, С. Д. Заугольникова, М. Я. Михельсона и других видных ленинградских токсикологов.

Киевская школа токсикологии также внесла существенный вклад в развитие клинических исследований, прежде всего работами А. И. Черкес (1894—1974) и других ученых по изучению острых отравлений соединениями тяжелых металлов, предложив для клинической практики антидотное средство — унитиол, во многом превосходящее тогда его зарубежные аналоги.

Отечественная токсикология этого периода известна своими важными для клиники экспериментальными исследованиями патогенеза и лечения токсического отека легких (А. В. Тонких), а также острых отравлений многими промышленными ядами (Н. С. Правдин).

В 50—60-х годах в работах О. И. Глазовой, П. Л. Сухинина, В. Н. Дагаева, Е. А. Лужникова из терапевтической клиники Института им. Н. В. Склифосовского отражен богатый клинический опыт врачей Московской станции скорой помощи и клиник института по борьбе с острыми отравлениями.

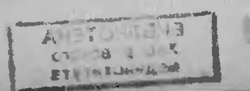
Клинические разработки методов хирургического лечения осложнений тяжелых отравлений прижигающими жидкостями в хирургических клиниках Института им. Н. В. Склифосовского способствовали внедрению в практику восстановительных пластических операций по созданию искусственного пищевода из толстой и тонкой кишки (С. С. Юдин, Б. А. Петров, Д. А. Арапов). Проблема распространенных в 20—30-е годы острых отравлений сулемой успешно изучалась Е. М. Тареевым (1972), который дал классическое описание синдрома «сулемовой почки» (сулемового некронефроза) и впервые указал на большое значение в его патогенезе нервно-сосудистого фактора, в частности токсического шока.

Патоморфологические особенности острых отравлений и ятрогенные осложнения получили отражение в работах А. В. Русакова, Н. К. Пермякова, Л. Н. Зиминой.

Исследования, проведенные в Алма-Ате известным патофизиологом О. С. Глозманом с сотрудниками (1963), были посвящены выяснению токсикологических аспектов одного из первых методов искусственной детоксикации — операции замещения крови реципиента кровью донора.

Дальнейшее развитие клинической токсикологии в области борьбы с острыми отравлениями происходит в основном на базе вновь созданных в 60-х годах центров по лечению отравлений и крупных реанимационных отделений городских больниц.

В 70-е годы проводилось интенсивное экспериментальное и клиническое исследование нового метода искусственной детоксикации — гемосорбции (очищение крови от различных ядов с помощью ее перфузии через сорбенты природного и синтетического происхождения) Ю. М. Лопухиным, Ю. Ф. Исаковым, Е. А. Лужниковым, И. И. Шиманко и др. Эти работы способствовали в дальнейшем широкому применению методов искусственной детоксикации для лечения экзо- и эндотоксикозов [Комаров Б. Д. и др., 1982; Лопухин Ю. М. и др., 1985].



1.2.4. Клиническая токсикология за рубежом

Развитие клинической токсикологии за рубежом также осуществлялось в последние десятилетия на базе национальных центров по лечению отравлений. Наиболее известны научные исследования сотрудников французских центров в Париже, Лионе, Марселе (Н. Голтье, Ж. Жерве, Л. Рош и др.). В Американском центре (Нью-Йорк) проводилась большая работа по организации специализированной помощи при отравлениях (Д. Джекабзинер, Р. Драйзбах), в Английском (Эдинбург) — по оценке методов лечения при отравлениях лекарственными средствами (Х. Метью, А. Лаусон). Научные исследования по общим проблемам клинической токсикологии проводятся в Болгарском центре (София, Институт скорой помощи им. Пирогова), возглавляемом известным токсикологом профессором А. Моновым.

Кроме того, большое влияние на развитие патогенетических методов лечения отравлений оказали теоретические исследования других известных зарубежных токсикологов: А. Альберта (1971) по проблеме избирательной токсичности; Д. Парка (1973) по проблеме токсикокинетики, К. Лос (1963) по синтетическим ядам и др. Их основные работы переведены на русский язык и приводятся в списке литературы.

1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ И ОТРАВЛЕНИЙ

1.3.1. Классификация ядов

Количество химических соединений, используемых в настоящее время в народном хозяйстве и быту, настолько велико, а характер их биологического действия настолько разнообразен, что приходится применять несколько видов классификаций ядов. Они делятся на две группы: общие, основанные на каком-либо общем принципе оценки, подходящим для всех без исключения химическим веществам, и специальные, отражающие связь между отдельными физико-химическими или другими признаками веществ и проявлениями их токсичности.

Принципы классификации ядов

I. Общие	II. Специальные
По химическим свойствам (химическая)	По типу развивающейся гипоксии (патофизиологическая)
По цели применения (практическая)	По механизму взаимодействия с ферментными системами (патохимическая)
По степени токсичности (гигиеническая)	По характеру биологического последствия отравлений (биологическая)
По виду токсического действия (токсикологическая)	По степени канцерогенной активности и т. д.
По «избирательной токсичности»	

Наиболее широко используется химическая классификация, предусматривающая деление всех химических веществ на органические, неорганические и элементоорганические. Исходя из принятой химической номенклатуры определяют класс и группу этих веществ.

Большое значение для профилактики отравлений имеет практическая классификация токсических веществ. По цели применения различают:

1) промышленные яды, используемые в промышленной среде. Среди них органические растворители (дихлорэтан), топливо (метан, пропан, бутан), красители (анилин), хладагенты (фреон), химические реагенты (метиловый спирт), пластификаторы и многие другие;

2) ядохимикаты, применяемые для борьбы с сорняками и вредителями сельскохозяйственных культур: хлорорганические пестициды — гексахлоран, полихлорпинен и т. д.; фосфорорганические инсектициды — карбофос, хлорофос, фосфамид, трихлорметафос-3, метилмеркаптофос и т. д.; ртутьорганические вещества — гранозан; производные карбаминовой кислоты — севин и др.

В зависимости от назначения пестицидов различают: инсектициды — уничтожающие насекомых; акарициды — уничтожающие клещей; зооциды — уничтожающие грызунов; фунгициды — уничтожающие грибковые микроорганизмы; бактерициды — уничтожающие бактерии; гербициды — губительно действующие на растения, к которым относятся также дефолианты (для удаления листьев растений) и десиканты (для их высушивания); репелленты — отпугивающие насекомых и т. д.;

3) лекарственные средства, имеющие свою фармакологическую классификацию;

4) бытовые химикалии, используемые в быту: пищевые добавки (уксусная кислота); средства санитарии, личной гигиены и косметики; средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и т. д.;

5) биологические растительные и животные яды, которые содержатся в различных растениях и грибах (аконит, цикута и др.), животных и насекомых (змеи, пчелы, скорпионы и др.) и вызывают отравления при попадании в организм человека;

6) боевые отравляющие вещества (БОВ), которые применяются в качестве токсического оружия для массового уничтожения людей (зарин, иприт, фосген и др.).

Общее признание получила гигиеническая классификация ядов, предложенная С. Д. Заугольниковым

и соавт. (1970). В основу ее положена количественная оценка токсической опасности химических веществ согласно экспериментальным данным по определению их CL_{50} и DL_{50} и ПДК. Пользуясь этой классификацией, данное токсическое вещество можно отнести к определенному разряду токсичности, характеризующему его бо́льшую или меньшую опасность (табл. 1).

Наибольшее значение для клинической токсикологии имеет **токсикологическая классификация**, т. е. разделение химических веществ по характеру их токсического действия на организм. Она позволяет поставить первичный клинический диагноз отравления, разработать принципы профилактики и лечения токсического поражения и определить механизм его развития (табл. 2). Однако токсикологическая классификация ядов имеет очень общий характер и обычно детализируется за счет дополнительной информации об их «избирательной токсичности» (табл. 3). Следует иметь в виду, что «избирательное» токсическое действие яда не исчерпывает всего многообразия клинических проявлений данной интоксикации, а лишь указывает на непосредственную опасность, которая грозит определенному органу или системе организма как основному месту токсического поражения.

Давно замечено, что тяжелые формы острых отравлений сопровождаются проявлением выраженных признаков кислородного голодания организма — гипоксии. Поэтому было предложено разделить яды по типу развивающейся гипоксии, что позволяет проводить более целенаправленную специфическую терапию (табл. 4).

Патофизиологические механизмы кислородного голодания обычно вызваны воздействием ядов на определенные внутриклеточные ферментные системы. Сущность этих патохимических реакций раскрыта далеко не в каждом случае отравлений, однако постепенное накопление знаний в этой области токсикологии позволяет приблизиться к решению ее конечной задачи — выяснению молекулярной основы действия ядов на организм. Примерная патохимическая классификация ядов представлена в табл. 5.

Таблица 1. Гигиеническая классификация ядов

Степень (разряды) токсичности веществ	Путь поступления яда		
	ингаляционный		энтеральный
	CL_{50}, мг/м^3	ПДК, мг/м^3	DL_{50}, мг/кг
I. Чрезвычайно токсичные	<1,0	<1,0	<15
II—III. Высокотоксичные	1—10	<10,0	15—150
IV—V. Умеренно токсичные	11—40	<100,0	151—1500
VI—VIII. Малотоксичные	>40	>100,0	>1500

Таблица 2. Токсикологическая классификация ядов

Общий характер токсического воздействия	Характерные представители
Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)	Фосфорорганические инсектициды (хлорофос, карбофос и др.), никотин, анабазин, БОВ (Ви-ИКС, зарин и др.)
Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями)	Дихлорэтан, гексахлоран, БОВ (иприт, люизит), уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, ртуть (сулема)
Общетоксическое действие (гипоксические судороги, кома, отек мозга, параличи)	Синильная кислота и ее производные, угарный газ, алкоголь и его суррогаты, БОВ (хлорциан)
Удушающее действие (токсический отек легких)	Окислы азота, БОВ (фосген, дифосген)
Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение наружных слизистых оболочек)	Хлорпикрин, БОВ (Си-Эс, адамсит и др.), пары крепких кислот и щелочей
Психотропное действие (нарушение психической активности — сознания)	Наркотики (кокаин, опий), атропин, БОВ (Би-Зэт, ЛСД — диэтиламид, лизергиновая кислота)

Таблица 3. Классификация ядов по «избирательной токсичности»

Характер «избирательной токсичности»	Характерные представители
«Сердечные» яды. Кардиотоксическое действие — нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда	Сердечные гликозиды (дигиталис, дигоксин, лантозид и т. д.); трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин); растительные яды (аконит, чемерица, заманиха, хинин и т. д.); животные яды (тетродотоксин); соли бария, калия

Продолжение

Характер «избирательной токсичности»	Характерные представители
«Нервные» яды Нейротоксическое действие — нарушение психической активности, токсическая кома, токсические гиперкинезы и параличи	Психофармакологические средства (наркотические анальгетики, транквилизаторы, снотворные средства); фосфорорганические соединения; угарный газ; производные изониазида (тубазид, фтивазид); алкоголь и его суррогаты
«Печеночные» яды Гепатотоксическое действие — токсическая дистрофия печени	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан и т. д.); ядовитые грибы (бледная поганка); фенолы и альдегиды
«Почечные» яды Нефротоксическое действие — токсическая нефропатия	Соединения тяжелых металлов; этиленгликоль; щавелевая кислота
«Кровяные» яды Гематотоксическое действие — гемолиз, метгемоглобинемия	Анилин и его производные; нитриты; мышьяковистый водород
«Желудочно-кишечные» яды Гастроэнтеротоксическое действие — токсический гастроэнтерит	Крепкие кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и мышьяка

Таблица 4. Патофизиологическая классификация ядов (по типу развивающейся гипоксии)

Тип развивающейся гипоксии	Характерные представители
Экзогенная гипоксия (снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе)	Инертные газы, азот, водород, углекислый газ
Дыхательная гипоксия (угнетение функции дыхательного центра и дыхательных мышц)	Наркотические вещества (опий), миорелаксанты (листенон), фосфорорганические инсектициды и холинолитические вещества
Циркуляторная гипоксия (нарушение микроциркуляции крови, экзотоксический шок)	ОВ (иприт, фосген), дихлорэтан, соединения мышьяка
Гемическая гипоксия (нарушение транспорта кислорода кровью)	Уксусная эссенция, анилин, нитриты, угарный газ, мышьяковистый водород
Тканевая гипоксия (нарушение окислительных процессов а ферментных системах тканей)	Синильная кислота и прочие цианиды, соединения тяжелых металлов, фторацетат
Смешанная гипоксия (комбинация указанных выше типов гипоксии)	Дихлорэтан, фосфорорганические вещества, уксусная эссенция и психофармакологические средства

Таблица 5. Патохимическая классификация ядов (по А. А. Покровскому, 1962)

Механизм действия ядов на ферменты	Характерные представители
Структурные аналоги данного фермента (субстрата), взаимодействующие с ним по типу «конкурентного торможения»	Фосфорорганические и другие антихолинэстеразные соединения, малонаты, циклосерин и др.
Аналоги медиаторов	Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид)
Аналоги коферментов	Антивитамины: РР (гидразид изоникотиновой кислоты), B_6 (дезоксипиридоксин) и др.
Аналоги аминокислот	Пенициллин, левомицетин, ауреомицин и др.
Предшественники структурных аналогов, из которых образуются ингибиторы ферментов	Высшие спирты (этиленгликоль), метиловый спирт и др.
Соединения, блокирующие функциональные группы белка или кофермента	Цианиды, сероводород, окись углерода, метгемоглобинобразователи и др.
Соединения, разобщающие сочетанную деятельность ферментов	Динитрофенол, грамицидин, фториды, некоторые наркотики и др.
Соединения, денатурирующие белок	Крепкие кислоты и щелочи, некоторые органические растворители и др.
Биологические яды, содержащие ферменты, разрушающие белковые структуры	Полиферментные яды змей и насекомых, бактериальные токсины (коллагеназа и др.)

В других специальных классификациях яды разделены по специфике биологического последствия отравления (аллергены, тератогены, мутагены, супермутагены, канцерогены) и степени его выраженности (сильные, средние и слабые канцерогены), что имеет факультативное значение для определенной области биологии и медицины.

1.3.2. Классификация отравлений

Классификация отравлений как заболеваний химической этиологии имеет в своей основе три ведущих принципа: этиопатогенетический, клинический и нозологический.

Принципы классификации отравлений

I. Этиопатогенетический	II. Клинический	III. Нозологический
По причине развития: случайные, преднамеренные	По особенностям клинического течения	По названиям отдельных ядов, их групп или классов
По условиям (месту) развития: производственные, бытовые, ятрогенные	По тяжести заболевания	
По пути поступления яда	По наличию осложнений	
По происхождению ядов и т. д.	По исходу заболеваний и т. д.	

Согласно этиопатогенетическому принципу, отравления делят по причине их возникновения.

Этиопатогенетическая классификация отравлений

I. Случайные отравления
- Несчастный случай на производстве (авария) или в быту
- Алкогольная или наркотическая интоксикация
- Передозировка лекарственных средств (ятрогенные)

II. Преднамеренные отравления
- Криминальные:
  - с целью убийства,
  - с целью развития беспомощного состояния
- Суицидальные:
  - истинные,
  - демонстративные
- «Полицейские»
- БОВ

Случайные отравления развиваются независимо от воли пострадавшего: вследствие самолечения и передозировки лекарственных средств (например, обезболивающих при болевом синдроме или снотворных при бессоннице), в результате ошибочного приема одного лекарства вместо другого или при приеме внутрь средства для наружного применения при алкогольной интоксикации; а также при несчастных случаях (взрыв, утечка ядовитого вещества, повреждение тары и т. д.) на химическом производстве, в лабораториях или в быту (например, при пожаре или неисправности отопительной системы).

Преднамеренные отравления бывают связаны с осознанным применением токсичного вещества с целью самоубийства (суицидальные отравления) или убийства (криминальные отравления). В последнем случае возможны и несмертельные отравления вследствие применения ядов для развития у потерпевшего беспомощного состояния (в целях ограбления, изнасилования и т. д.).

«Полицейские» отравления связаны с применением ядов (например, слезоточивого газа) для разгона демонстраций, а боевые — с применением отравляющих веществ (БОВ) в качестве химического оружия.

Суицидальные отравления могут носить демонстративный характер, когда пострадавший на самом деле не преследовал цели самоубийства, а лишь симулировал его. В 70-х годах в мире зарегистрировано в среднем около 120 несмертельных и 13 смертельных суицидальных отравлений на 100 тыс. жителей, что представляет собой сложную социально-психиатрическую проблему. Известно, что 10—15% всех суицидальных отравлений составляют отравления психически больных людей.

Отравления различаются согласно конкретным условиям (место) их возникновения. Производственные (профессиональные) отравления развиваются вследствие воздействия промышленных ядов, непосредственно используемых на данном предприятии или в лаборатории, при авариях или грубом нарушении техники безопасности при работе с вредными веществами. Бытовые отравления, которые представляют наиболее многочисленную группу этой патологии, связаны с повседневной жизнью современного человека и встречаются в быту при неправильном использовании или хранении многочисленных лекарственных средств, домашних химикалиев, а также при неумеренном приеме алкоголя и его суррогатов. Существует еще один вид отравлений, которые часто называют ятрогенными, так как они возникают в медицинских учреждениях при ошибке медицинского персонала в дозировке, виде или способе введения лекарственных средств.

В медицинской практике широко используется классификация «экзогенных» отравлений соответственно пути поступления токсичного вещества в организм, поскольку это во многом определяет меры первой помощи при данной патологии. Среди бытовых отравлений широко распространены *пероральные*, которые связаны с поступлением ядов через рот. К этой категории относится большая группа пищевых отравлений, когда яд попадает в организм вместе с пищей. Напротив, среди производственных отравлений

преобладают *ингаляционные*, наступающие при вдыхании токсичных веществ, находящихся в окружающем воздухе. Кроме того, часто отмечаются перкутанные (накожные) отравления при проникновении токсичных веществ через незащищенные кожные покровы.

Инъекционные отравления наблюдаются при парентеральном введении яда, например при укусах змей и насекомых, а *полостные* — при попадании яда в различные полости организма: прямую кишку, влагалище, наружный слуховой проход и т. д. Кроме того, в медицинской литературе встречаются обозначения отравлений соответственно происхождению вызвавшего их токсичного вещества. Отравления, вызванные поступлением яда́ из окружающей человека среды, носят название *экзогенные* в отличие от *эндогенных* интоксикаций токсичными метаболитами, которые могут образоваться и накапливаться в организме при различных заболеваниях, чаще связанных с нарушением функции выделительных органов (почки, печень и т. д.).

Отравления лекарственными средствами соответственно получили наименование *лекарственных* (медикаментозных), промышленными ядами — *промышленных*, алкоголем — *алкогольных* и т. д.

Классификация отравлений по клиническому принципу предусматривает прежде всего учет особенностей их клинического течения. Острые отравления развиваются при одномоментном поступлении в организм токсической дозы вещества и характеризуются острым началом и выраженными специфическими симптомами. Хронические отравления обусловлены длительным, часто прерывистым, поступлением ядов в малых (субтоксических) дозах. Заболевание начинается с появления малоспецифических симптомов, отражающих первичное нарушение функций преимущественно нервной и эндокринной систем. Выделяют более редкие по своей распространенности подострые отравления, когда при однократном введении яда в организм клиническое развитие отравления очень замедленно и вызывает продолжительное расстройство здоровья. Этот вид отравления обычно рассматривают вместе с острыми, которые более близки к нему по патогенезу и симптоматике.

Соответственно степени тяжести определяют легкие, средней тяжести, тяжелые, крайне тяжелые и смертельные отравления, которые прямо зависят от выраженности клинической симптоматики и в меньшей степени — от величины принятой дозы. Известно, что развитие осложнений (пневмония, острая почечная или печеночная недостаточность и т. д.) значительно ухудшает прогноз любого заболевания, поэтому осложненные отравления обычно относятся к категории тяжелых.

В клинической токсикологии принято выделять определенные нозологические формы отравлений, которые могут вызывать даже различные по своей химической структуре вещества при условии единого патогенеза их токсического действия, идентичных клинических проявлений и патоморфологической картины. Поэтому нозологическая классификация основана на названиях отдельных химических препаратов (например, метиловый спирт, мышьяк, угарный газ и т. д.) или группы веществ (например, барбитураты, кислоты, щелочи и т. д.). Возможно использование наименований целого класса веществ, объединенного общностью их применения (ядохимикаты, лекарственные вещества) или происхождения (растительные, животные и синтетические яды), однако в этих случаях используется не нозологическая, а видовая классификация отравлений, необходимая для общей систематизации всех многочисленных нозологических форм заболеваний химической этиологии.

Глава 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ЯДОВ

2.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

2.1.1. Стадии острых отравлений

Острые отравления целесообразно рассматривать как «химическую травму», развивающуюся вследствие попаданий в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсичного вещества, относятся к токсикогенному эффекту «химической травмы». Он носит характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в I клинической стадии острых отравлений — токсикогенной, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной вызывать специфическое действие. Одновременно могут включаться патологические механизмы, лишенные «химической» специфичности. Ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Примерами являются гипофизарно-адреналовая реакция (стресс-реакция), «центра-

лизация кровообращения», коагулопатия и другие изменения, которые относятся к соматогенному эффекту «химической травмы» и носят вначале характер защитных реакций. Они наиболее ярко проявляются во II клинической стадии острых отравлений — соматогенной, наступающей после удаления или разрушения токсического агента в виде «следового» поражения структуры и функций различных органов и систем организма.

Таким образом, общий токсический эффект является результатом специфического токсического действия и неспецифических реакций организма — соматогенного действия.

В процессе реализации «химической травмы» всегда обнаруживается сочетание патогенных и защитных реакций, которые на различных этапах заболевания могут менять свою роль и значение. Например, такие распространенные виды защитных реакций на отравление, как «централизация кровообращения» или гипокоагуляция и фибринолиз, часто переходят в патогенные, что требует корригирующего воздействия. Некоторые из этих явлений могут играть гораздо большую роль в развитии химической травмы, чем специфическое действие яда.

2.1.2. Факторы, определяющие распределение ядов

Распределение токсичных веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного (рис. 1). *Пространственный фактор* определяет пути иаружного поступления и распространения яда. Это распространение во многом связано с кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающее к данному органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей. Наибольшее количество яда в единицу времени поступает обычно в легкие, почки, печень, сердце, мозг. При ингаляционных отравлениях основная часть яда поступает в почки, а при пероральных — в печень, так как соотношение удельного кровотока печень/почки составляет примерно 1:2. Кроме того, токсический процесс определяется степенью чувствительности к яду рецепторов «избнрательной токсичности». Особенио опасны в этом отношении токсичные вещества, вызывающие необратимые поражения клеточных структур (например, при химических ожогах тканей кислотами или щелочами). Менее опасны обратимые поражения (например, при наркозе), вызывающие только функциональные расстройства.

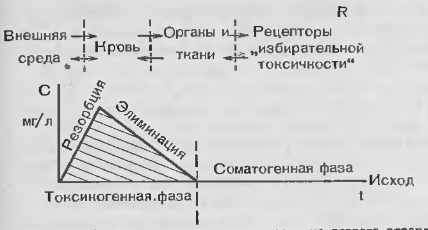


Рис. 1. Основные факторы, определяющие развитие острого отравления. R — пространственный; C — концентрационный; t — временной.

Под *временны́м фактором* подразумеваются скорость поступления яда в организм и скорость его выведения из организма, т. е. он отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом.

Концентрационный фактор, т. е. концентрация яда в биологических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позволяет различать токсикогенную и соматогенную фазы отравления и оценить эффективность дезинтоксикационной терапии. Исследование динамики концентрационного фактора помогает обнаружить в токсикогенной фазе отравлений два основных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токснчного вещества в крови, и период элиминации, от этого момента до полного очищения крови от яда.

С точки зрения токсикодинамики (см. рис. 1) специфическая симптоматика отравлений, отражающая «избирательную токсичность» ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в период резорбции. Для последнего характерно формирование тяжело протекающих патологических синдромов острых отравлений, таких как экзотоксический шок[1], токсическая кома, желудочно-кишечные расстройства, асфиксия и т. д. В соматогенной фазе обычно развиваются патологические синдромы, лишенные выраженной токсикологической специфичности. Клиниче-

[1] Экзотоксический шок — реакция организма на чрезвычайное по своей силе или длительности острое химическое воздействие с признаками шокового состояния; является разновидностью гиповолемического шока.

ски они трактуются как осложнения острых отравлений: энцефалопатия, пневмония, острая почечная недостаточность (ОПН) или острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН), сепсис и т. д.

2.1.3. Теория рецепторов токсичности

Представление о рецепторе как месте конкретного приложения и реализации токсического действия яда до настоящего времени остается недостаточно ясным, иесмотря на то, что эта идея была выдвинута Дж. Ленгли более 100 лет назад. Сам термин «рецептор» в токсикологическом понимании был предложен в начале нашего века известным немецким ученым П. Эрлихом. Это предложение получило научное обоснование после количественных исследований А. Кларка (1937), показавшего, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, по-видимому, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом.

Оказалось, что во многих случаях рецепторы действительно представляют собой ферменты. Например, оксигруппа серина, входящая как составная часть в молекулу фермента ацетилхолинэстеразы, служит рецептором для фосфорорганических инсектицидов (хлорофос, карбофос и т. д.), образующих с этим ферментом прочный комплекс. В итоге развивается специфический антихолинэстеразный эффект, присущий большинству фосфорорганических соединений. Взаимодействие ядов с ферментами как рецепторами токсичности нашло свое отражение в патохимической классификации ядов.

Кроме ферментов, рецепторами первичного действия ядов являются аминокислоты (гистидин, цнстеин и др.), нуклеиновые кислоты, пуриновые и пирамидиновые нуклеотиды, витамины. Рецепторами часто бывают наиболее реакционно способные функциональные группы органических соединений, такие как сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амин- и фосфорсодержащие, которые играют жизненно важную роль в метаболизме клетки. Наконец, в роли рецепторов токсичности могут выступать различные медиаторы и гормоны. Недавно открытые опиатные рецепторы представляют собой участок гормона гипофиза β-липотропина.

Таким образом, логичным является предположение известного токсиколога Э. Альберта, что любое химическое вещество, для того чтобы производить биологическое действие, должно обладать по крайней мере двумя независимыми признаками: сродством к рецепторам и собственной физико-химической активностью. Под сродством подразумевается степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной, обратной скорости диссоциации комплекса вещество + рецептор.

Как в свете этих данных выглядит характеристика токсичности? Наиболее элементарное представление о ней дает так называемая простая оккупационная теория А. Кларка, выдвинутая им для объяснения действия лекарственных веществ: токсическое действие вещества пропорционально площади рецепторов, занятой молекулами этого вещества. Максимальное токсическое действие яда проявляется тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клетки-мишени. Например, токсины бактерий ботулинуса (Clostridium botulinum) способны накапливаться в окончаниях периферических двигательных нервов и в количестве 8 молекул на каждую иервную клетку вызывают их паралич. Таким образом, 1 мг этого вещества (токсина) может «уничтожить» до 1200 т живого вещества, а 200 г способны погубить все население Земли. Следовательно, дело не столько в количестве пораженных ядом рецепторов, сколько в их значимости для жизнедеятельности организма. Немаловажными являются скорость образования комплексов яда с рецептором, их устойчивость и способность к обратной диссоциации, что нередко играет более важную роль, чем степень насыщения рецепторов ядом. Таким образом, современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс яд + рецептор с точки зрения их взаимодействия.

Плодотворной оказалась идея П. Эрлиха о существовании высокой специфичности первичной реакции взаимодействия яда и клетки, когда яд вмешивается в процессы обмена веществ благодаря своему структурному сходству с тем или иным метаболитом, медиатором, гормоном и т. д. Именно в этих случаях можно говорить, что при взаимодействии яд и рецептор подходят друг к другу, как «ключ к замку». Эта идея послужила толчком к развитию химиотерапии, основанной на подборе лекарственных средств по их «избирательной токсичности» для определенных структур организма, отличающихся специфическими, цитологическими и биохимическими признаками.

Однако в токсическом действии многих веществ отсутствует строгая избирательность. Их вмешательство в жиз-

ненные процессы основано не на специфических химических воздействиях с определенными клеточными рецепторами, а на взаимодействии со всей клеткой в целом. Этот принцип, вероятно, лежит в основе наркотического действия разнообразных органических и неорганических веществ, общим свойством которых является то, что они представляют собой неэлектролиты. Обнаружив это, известный советский токсиколог Н. В. Лазарев предложил термин «неэлектролитное действие» для обозначения всех эффектов, которые прямо определяются физико-химическими свойствами веществ (наркотическое, раздражающее, прижигающее, гемолитическое действие и т. д.).

2.1.4. Характеристика связи яда с рецептором

Для клинической токсикологии большое значение имеет обратимость связи яда с рецептором. Большинство токсичных веществ, по-видимому, непрочно связывается с рецепторами и их можно «отмыть». Установлено, что ковалентные связи ядов с рецепторами прочные и труднообратимые. К счастью, количество токсичных веществ, способных образовывать ковалентные связи, невелико. К ним относятся, например, препараты мышьяка, ртути и сурьмы, механизм действия которых заключается во взаимодействии с сульфгидрильными группами белков; азотистые иприты и фосфорорганические антихолинэстеразные препараты, которые алкилируют (вытесняют) или ацетилируют (окисляют) определенные функциональные группы белков (в последнем примере — фермента холинэстеразы). Хотя указанные ковалентные связи достаточно прочны, в определенных условиях они могут разрушаться с образованием новых ковалентных связей. Так, сульфгидрильные группы пораженной ртутью клетки можно в какой-то мере регенерировать, если ввести достаточное количество антидота — унитиола, содержащего реакционно-способные SH-группы.

Большинство известных в настоящее время токсичных веществ и лекарственных средств взаимодействует с рецептором за счет более лабильных, легко разрушающихся связей — ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых, что дает возможность их успешного «отмывания» и удаления из организма. В табл. 6 представлены основные типы связей яда с рецептором, их прочность и влияние этих показателей на токсичность ядов.

Таблица 6. Основные типы связей яд + рецептор, влияющие на проявления токсичности [по А. В. Филатову]

Тип связи	Энергия связи, ккал[1]/моль	Примеры
Ковалентная связь	50—140	Специфическое антихолинэстеразное действие (необратимое)
Ионная связь	5—10	
Водородная связь	2—5	
Ван-дер-ваальсова связь	0,5—1	Неспецифическое наркотическое действие (обратимое)

Как видно из табл. 6, снижение энергии связи яд + рецептор прямо пропорционально уменьшению специфических проявлений в ответной реакции организма и делает ее более обратимой.

Токсичные вещества можно удалить с рецепторов посредством отмывания. Помещенная в раствор с гистамином кишка морской свинки начинает сокращаться, а отмывание изотоническим раствором хлорида натрия приводит ее в исходное состояние.

Таким образом, современные методы детоксикации базируются на возможности разрушения комплекса яд + рецептор. Для этого применяются антидоты, препятствующие иммобилизации яда в тканях, в сочетании с активными методами очищения организма (форсированный диурез, методы диализа и сорбции).

2.2. ТОКСИКОКИНЕТИКА

2.2.1. Транспорт ядов через клеточные мембраны

Поступление чужеродных веществ в организм, их распределение между органами и тканями, биотрансформация (метаболизм) и выделение предполагают их проникновение (транспорт) через ряд биологических мембран.

Мембранные системы организма имеют одинаковое строение, но отличаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образованы белково-фосфолипидными комплексами, обладают ограниченной проницаемостью для различных соединений. В насто-

[1] В Международной системе единиц (СИ) 1 ккал=4,187·10^3 Дж.

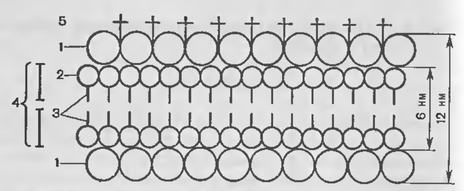


Рис. 2. Молекулярное строение биологической мембраны (схема).

1 — молекулы белка; 2 — гидрофильная часть молекулы; 3 — углеродные цепи; 4 — двойной слой фосфолипидных молекул; 5 — олигосахариды.

ящее время за основу принимается гипотеза трехслойной мембраны Доусона—Даниелли. Два белковых слоя, из которых один обращен в сторону цитоплазмы, а другой — кнаружи, заключают слой двойного липида (рис. 2). Снаружи липидных слоев с «плавающими» в них белками находится карбогидратная «шуба», состоящая из разных олигосахаридов, полимеров, включающих десятки типов моносахаридов, в том числе глюкозу. Одна из предполагаемых функций этой «шубы» заключается в том, что она способна «отличать» клетки собственного организма от чужих.

Молекулы фосфолипида ориентированы таким образом, что их гидрофильные группы направлены в сторону белка, а гидрофобные поверхности соприкасаются. Толщина каждого слоя 2—3 нм. Имеется предположение, что в клеточных мембранах существуют ультрамикроскопические поры (каналы), образованные гидрофильным веществом в липидных частях, причем мембраны и поры имеют определенные электрические заряды.

Механизм прохождения веществ через мембраны достаточно сложный, так как на него влияют не только функциональные особенности самих мембран, но и определенные функции протоплазмы и клеточных белков. В целях упрощения объяснения этого механизма выделяют четыре основных типа транспортировки различных веществ.

I т и п характерен для нейтральных молекул. При этом быстрее всего диффундируют молекулы веществ, обладающих высоким коэффициентом распределения масло/вода, т. е. липофильными свойствами. Растворимые в липидах вещества (например, многие наркотические) могут свободно с минимумом затраты энергии проходить через клеточные мембраны п о з а к о н а м д и ф ф у з и и. Скорость диффузии вещества (СД), согласно первому закону Фика, определяется по уравнению:

$$СД = K\,\frac{A(C_1 - C_2)}{d},$$

где K — коэффициент диффузии данного соединения; A — площадь мембраны; (C_1 — C_2) — градиент концентрации по обе стороны мембраны; d — толщина мембраны.

Коэффициент диффузии яда или лекарственного вещества зависит от его молекулярной массы, степени растворимости в липидах и ионизации, а также от пространственной конфигурации молекулы. Крупные молекулы, например белков, проникают сквозь эти мембраны через крупные щели или путем пиноцитоза (везикулярного транспорта). При этом мембрана образует впячивания и как бы полностью обволакивает всю молекулу, которая оказывается внутри клетки в виде пузырька, мигрирующего в интерстициальную жидкость или, реже, в сосуд.

II т и п трансмембранного транспорта связан с определенными структурами, которые обеспечивают веществам более интенсивную диффузию. Этими свойствами обладают некоторые участки мембраны. Транспортируемая молекула обратимо соединяется с носителем в мембране, который свободно движется (осциллирует) между внутренней и наружной ее поверхностями. Примером является транспорт глюкозы в эритроцитах человека.

III т и п трансмембранного транспорта связан с потреблением энергии, которая образуется в результате метаболизма аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в самой мембране. Предполагают, что при этом так называемом а к т и в н о м т р а н с п о р т е молекула вещества соединяется с носителем, который претерпевает определенные химические превращения. Примерами могут служить процессы транспорта ионов калия в клетках млекопитающих, всасывание и выведение веществ в ионизированной форме почечными канальцами и т. д. В качестве носителей обычно служат ферменты, например калий- и натрийзависимая аденозинтрифосфатаза, обеспечивающая активный транспорт этих ионов. В последние годы обнаружена целая группа чужеродных веществ, названных ионофорами, которые способны изменять барьерную функцию мембран и переносить через них тысячи ионов в секунду. Ионофоры вырабатываются определенными микроорганизмами (например, антибиотиком валиномицином), использующими их в борьбе за существование с другими формами жизни. В настоящее

время открыт путь к направленному химическому синтезу новых, не встречающихся в природе веществ этого вида, обладающих удивительной избирательностью к переносу определенных ионов.

IV т и п транспорта касается диффузии через поры, в стенках которых есть положительно заряженные частицы, пропускающие только анионы. Однако существуют каналы, пропускающие неэлетролиты. О максимальной величине этих каналов можно судить по размерам самой крупной молекулы, которую они способны пропускать. Мембраны почечных клубочков человека в норме способны пропускать все молекулы, меньшие, чем молекулы альбумина (мол. масса 70 000).

Таким образом, в мембранах этого типа транспорт веществ осуществляется по принципу ф и л ь т р а ц и и. Некоторые природные яды, например тетродотоксин, содержащийся в яичниках рыб семейства иглобрюхих, или батрахотоксин, обнаруженный у маленькой колумбийской лягушки, своей молекулой воздействуют на проходимость каналов. Первый из них способен полностью, как пробкой, «закупорить» ионный канал для натрия, другой — повредить механизм закрытия «ворот» этих каналов, и они теряют способность избирательно пропускать ионы. Молекулы некоторых ионофоров, в частности антибиотика грамицидина А, двигаясь в мембране, временами «прошивают» ее насквозь и создают подобие искусственного насоса, способного пропускать ионы. Эти данные имеют большое значение для объяснения механизма действия многих ядов, избирательно воздействующих на проводимость нервного импульса в синапсах.

2.2.2. Понятие о мембранотоксинах и болезнях мембран

Интенсивное изучение функции клеточных и внутриклеточных мембран позволило в последние годы выделить специальную группу веществ, характеризующихся специфическим мембранотоксическим действием, — так называемые м е м б р а н о т о к с и н ы. К их числу относят экзогенные и эндогенные вещества, обладающие фосфолипазной активностью, в результате которой происходит дезорганизация и разрушение основной жидкокристаллической структуры мембран с последующей гибелью клеток.

Классификация мембранотоксинов (по А. А. Покровскому)

I. Экзогенные мембранотоксины
- Некоторые жирорастворимые витамины
- Некоторые синтетические детергенты
- Некоторые Н-яды
- Некоторые микотоксины
- Яды змей, насекомых и микроорганизмов
- Активаторы перекисного окисления
- Сапонины

II. Эндогенные мембранотоксины
- Активаторы фосфолипаз
- Фосфолипазы
- Лизолецитины
- Гемолизины
- Активаторы перекисного окисления
- Продукты перекисного окисления
- Желчные кислоты

Доказано, что как избыток, так и недостаток витаминов D и E повышают проницаемость лизосомных мембран. В этом отношении многие жирорастворимые витамины можно рассматривать как поставляемые с пищей экзогенные регуляторы или своеобразные «настройщики» свойств биологических мембран. Кроме того, обнаружены некоторые соединения, способствующие стабилизации мембран. К ним относятся холестерин, кортизон и ряд синтетических аналогов глюкокортикоидных гормонов, хлорохин, хлорпромазин (аминазин), салицилаты. Эти препараты, естественно, используются в качестве лекарственных средств при отравлениях многими мембранотоксинами.

Повреждение мембранных структур клеток является одной из основных причин нарушения их жизнедеятельности при самых разнообразных болезнях. Многие токсичные вещества, ультрафиолетовое облучение и радиация, гепер- и гипоксия, гормональные нарушения и стрессы, авитаминозы и другие расстройства обмена, действие высоких и низких температур, иммунологические конфликты и прочие патогенные факторы действуют в первую очередь на мембранные структуры клеток.

Существует несколько основных *механизмов повреждения мембран*: 1) разрушение собственной фосфолипазой, активируемой ионами Ca^{2+}; 2) перекисное окисление, активируемое ионами Fe^{2+}, ультрафиолетовым облучением и кислородом; 3) механическое повреждение, проявляющееся, например, при изменении осмотического давления в клетке и 4) разрушающее действие антител.

Три первые «болезни» мембран: «кальциевая», «перекисная» и «осмотическая» относятся как к клеточным (цитоплазматическим), так и ко внутриклеточным мембранам (митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядерная мембрана и т. д.). Четвертая «болезнь» — иммунологическая — относится преимущественно к клеточной мембране.

При острых отравлениях наиболее распространенной причиной повреждения является перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий, липосом и т. д., в результате чего происходит увеличение проницаемости мембран для ионов H+ (или OH^-), K^+, Na^+, Ca^{2+}. Следствием этого могут быть осмотические эффекты и разрывы мембран с выходом ферментов, в частности цитохрома С. Дальнейшее окисление липидов ведет к полному разрушению мембран и гибели клеток.

Повреждение мембран при гипоксии, сопровождающей многие заболевания химической этиологии, происходит вследствие недостатка энергии, выделяющейся при метаболизме АТФ. Механизм повреждения, вероятно, таков: гипоксия ⟶ деэнергизация и падение мембранного потенциала митохондрий ⟶ выход Ca^{2+} ⟶ активирование фосфолипазы ⟶ гидролиз фосфолипидов ⟶ увеличение ионной проницаемости ⟶ разобщение окислительного фосфорилирования.

Таким образом, повреждение мембранных структур приводит к изменению их проницаемости для ионов, что в свою очередь обусловлено изменениями поверхностного заряда на мембране и степени гидрофобности липидной фазы мембран. Причем оба эти фактора действуют одновременно, хотя их относительный вклад в итоговое изменение проницаемости мембран в разных случаях различен. Эти же факторы определяют в конечном счете неспецифическое действие на проницаемость мембран различных соединений, например стероидов, белков и многих других.

2.2.3. Теория неионной диффузии

Большинство органических и неорганических соединений являются электролитами: либо слабыми кислотами, либо основаниями. Поэтому скорость транспорта электролитов через мембраны будет прежде всего определяться степенью ионизации молекулы в данных условиях, а затем уже степенью растворимости нейтральной молекулы в жирах. Сте-

пень ионизации органических электролитов является функцией разности отрицательного логарифма константы диссоциации рКа и рН среды. Эта зависимость выражается уравнением Гендерсона:

для кислот:

$$pKa - pH = \lg \frac{C_m}{C_i},$$

для оснований

$$pKa - pH = \lg \frac{C_i}{C_m},$$

где C_m — концентрация молекулярной формы, C_i — концентрация ионизированной формы.

В организме каждая молекула в соответствии с рН биологической среды будет существовать в виде этих двух форм, имеющих различную биологическую активность. Возможность многократной ионизации молекулы приводит к появлению разных диссоциированных форм при различных значениях рН в соответствии с рКа этой формы.

Процессы диссоциации электролитов и законы неионной диффузии чрезвычайно важны для практической токсикологии, так как биологическое действие ионизированной и неионизированной форм одного и того же химического вещества часто бывает несравнимо. Например, доказано, что токсическое действие барбитуратов на миокард прямо пропорционально концентрации в нем неионизированной формы, а ионизированные молекулы барбитуратов вообще не вызывают токсического эффекта. В этом случае можно сказать, что накопление и токсическое действие электролитов прямо пропорционально концентрации неионизированной формы, а при значении рН, не допускающем накопления этой формы, токсическое действие барбитуратов вообще не обнаруживается.

Концентрация водородных ионов (рН) существует в виде определенного градиента между внеклеточной средой и содержимым клетки, а также протоплазмой клетки и ее органеллами. Именно этим градиентом во многом определяется накопление токсичных веществ в тканях или отдельных органеллах клетки, также влияющих на избирательность токсического действия.

Таким образом, теория «неионной диффузии» объясняет многие механизмы действия токсичных веществ.

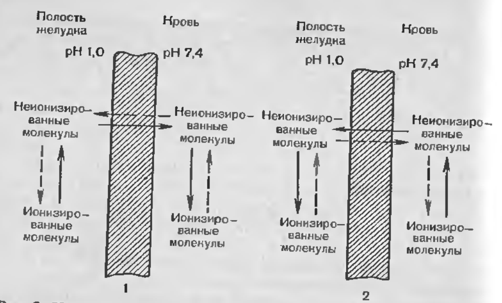


Рис. 3. Направления пассивного транспорта веществ кислого (1) и щелочного (2) характера в зависимости от pH среды на примере слизистой оболочки желудка.

2.2.4. Токсико-кинетические особенности пероральных отравлений

Наиболее распространенным способом поступления токсичных веществ в организм является пероральный. Ряд ядовитых жирорастворимых соединений — фенолы, некоторые соли, особенно цианиды — всасываются и поступают в кровь уже в полости рта.

На протяжении желудочно-кишечного тракта существуют значительные градиенты pH, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ. Кислотность желудочного сока близка к 1, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются. Напротив, неионизированные основания (например, морфин, ноксирон) поступают из крови в желудок и далее в виде ионизированной формы — в кишечник (рис. 3). Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться и разбавляться пищевыми массами, в результате чего уменьшается их контакт со слизистой оболочкой. Кроме того, на скорость всасывания влияют интенсивность кровообращения в слизистой оболочке желудка, перистальтика, количество слизи и т. д.

В основном всасывание ядовитых веществ происходит в тонкой кишке, содержимое которой имеет pH 7,5—8,0. В общей форме барьер кишечная среда/кровь представ-

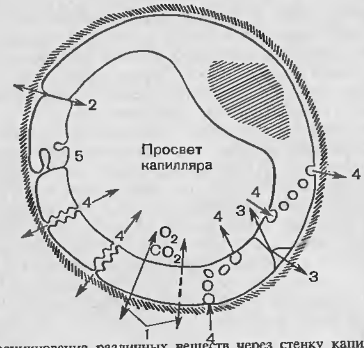


Рис. 4. Проникновение различных веществ через стенку капилляра (по А. Леви).

1 — прямой путь через эндотелиальную клетку; 2 — через межэндотелиальные промежутки; 3 — комбинированный путь с помощью диффузии или фильтрации; 4 — везикулярный путь; 5 — комбинированный путь через межэндотелиальные промежутки с помощью везикулярных процессов.

ляется следующим образом: эпителий, мембрана эпителия со стороны капилляра, базальная мембрана капилляра (рис. 4).

Колебания pH кишечной среды, наличие ферментов, большое количество соединений, образующихся в процессе пищеварения в химусе на крупных белковых молекулах и сорбция на них, — все это влияет на резорбцию ядовитых соединений и их депонирование в желудочно-кишечном тракте. Некоторые вещества, например тяжелые металлы, непосредственно повреждают кишечный эпителий и нарушают всасывание. В кишечнике, так же как и в желудке, липоидорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а всасывание электролитов связано со степенью их ионизации. Это определяет быструю резорбцию оснований (атропин, хинин, анилин, амидопирин и т. д.). Например, при отравлении беллоидом (белласпон) фазность в развитии клинической картины отравления объясняется тем, что одни ингредиенты этого препарата (барбитураты) всасываются в желудке, а другие (холинолитики, эрготамин) — в кишечнике, т. е. последние поступают в кровь несколько позже, чем первые.

Вещества, близкие по химическому строению к природным соединениям, всасываются путем пиноцитоза, проявляющегося наиболее активно в области микроворсинок щеточной каемки тонкой кишки. Трудно всасываются прочные комплексы токсичных веществ с белками, что свойственно, например, редкоземельным металлам.

Замедление регионарного кровотока и депонирование венозной крови в области кишечника при экзотоксическом шоке приводят к уравниванию локальных концентраций ядов в крови и в содержимом кишечника, что составляет патогенетическую основу замедления всасывания и увеличения местного токсического эффекта. При отравлении гемолитическими ядами (уксусная эссенция) это приводит к более интенсивному разрушению эритроцитов в капиллярах стенки желудка и быстрому развитию в этой зоне тромбогеморрагического синдрома (тромбоз вен подслизистого слоя желудка, множественные кровоизлияния и т. д.).

Указанные явления депонирования токсичных веществ в желудочно-кишечном тракте при пероральных отравлениях свидетельствуют о необходимости его тщательного очищения не только при раннем, но и при позднем поступлении больного.

2.2.5. Токсико-кинетические особенности ингаляционных отравлений

Ингаляционные отравления характеризуются наиболее быстрым поступлением яда в кровь. Это объясняется большой поверхностью всасывания легочных альвеол (100—150 $м^2$), малой толщиной альвеолярных мембран, интенсивным током крови по легочным капиллярам и отсутствием условий для значительного депонирования ядов.

Структуру барьера между воздухом и кровью можно схематически представить в следующем виде: липидная пленка, мукоидная пленка, слой альвеолярных клеток, базальная мембрана эпителия, сливающаяся с базальной мембраной капилляров (рис. 5).

Всасывание летучих соединений начинается уже в верхних дыхательных путях, но наиболее полно осуществляется в легких. Происходит оно по закону диффузии в соответствии с градиентом концентрации. Подобным образом поступают в организм многие летучие неэлектролиты: углеводороды, галогеноуглеводороды, спирты, эфиры и т. д. Скорость поступления определяется их физико-

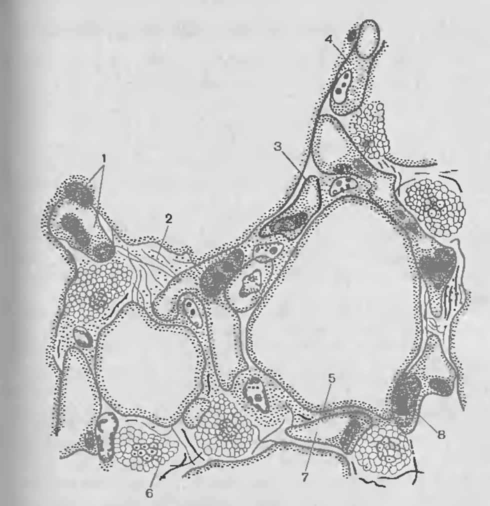


Рис. 5. Строение легочных альвеол (схема).

1 — ядро и цитоплазма клетки альвеолярного эпителия; 2 — коллагеновые волокна; 3 — эндоплазматическая базальная мембрана; 4 — альвеолярная клетка; 5 — базальная мембрана альвеолярного эпителия; 6 — цитоплазма эндотелия капилляра; 7 — ядерная клетка эндотелия капилляра; 8 — ядро эндотелиальной клетки капилляра.

химическими свойствами и в меньшей степени состоянием организма (интенсивность дыхания и кровообращения в легких).

Большое значение имеет коэффициент растворимости паров ядовитого вещества в воде (коэффициент Оствальда вода/воздух). Чем больше его значение, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь и тем длительнее процесс достижения конечной равновесной концентрации между кровью и воздухом.

Многие летучие неэлектролиты не только быстро растворяются в жидкой части крови, но и связываются с белками плазмы и эритроцитами, в результате чего коэффициенты их распределения между артериальной кровью и

альвеолярным воздухом несколько выше их коэффициентов растворимости в воде.

Некоторые пары и газы (HCl, HF, SO_2, пары неорганических кислот и др.) подвергаются химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях, поэтому их задержка в организме происходит с более постоянной скоростью. Кроме того, они обладают способностью разрушать саму альвеолярную мембрану, нарушать ее барьерную и транспортную функции, что ведет к развитию токсического отека легких.

При многих производственных операциях образуются аэрозоли (пыль, дым, туман). Они представляют собой смесь частиц в виде минеральной пыли (угольная, силикатная и др.), оксидов металлов, органических соединений и т. д.

В дыхательных путях происходят два процесса: задержка и выделение поступивших частиц. На процесс задержки влияет агрегатное состояние аэрозолей и их физико-химические свойства (размер частиц, форма, гигроскопичность, заряд и т. д.). В верхних дыхательных путях задерживается 80—90% частиц величиной до 10 мкм, в альвеолярную область поступает 70—90% частиц размером 1—2 мкм и менее. В процессе самоочищения дыхательных путей эти частицы вместе с мокротой удаляются из организма. В случае поступления водорастворимых и токсичных аэрозолей их резорбция может происходить по всей поверхности дыхательных путей, причем заметная часть через носоглотку попадает в желудок.

Существенную роль в самоочищении альвеолярной области играют макрофаги и лимфатическая система. Тем не менее аэрозоли металлов быстро проникают в ток крови или лимфы путем диффузии или транспорта в форме коллоидов, белковых комплексов и т. д. При этом проявляется их резорбтивное действие, часто в виде так называемой литейной лихорадки.

2.2.6. Токсико-кинетические особенности перкутанных отравлений

Проникновение токсичных веществ через кожу также имеет большое значение, преимущественно в производственных условиях.

Существуют по крайней мере три пути такого поступления (рис. 6): через эпидермис (1), волосяные фолликулы (2) и выводные протоки сальных желез (3). Эпидермис

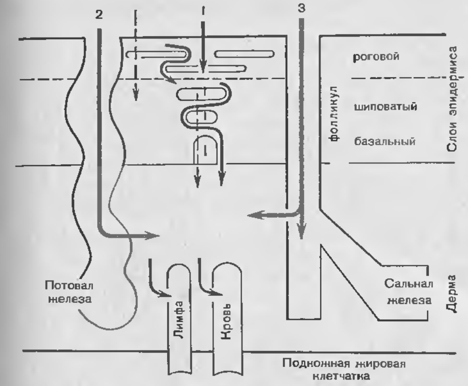


Рис. 6. Пути поступления ядовитых веществ через кожу (схема). Объяснение в тексте.

рассматривается как липопротеиновый барьер, через который могут диффундировать разнообразные газы и органические вещества в количествах, пропорциональных их коэффициентам распределения в системе липиды/вода. Это только первая фаза проникновения яда, второй фазой является транспорт этих соединений из дермы в кровь. Если предопределяющие эти процессы физико-химические свойства веществ сочетаются с их высокой токсичностью, то опасность тяжелых чрескожных отравлений значительно возрастает. На первом месте стоят ароматические нитроуглеводороды, хлорированные углеводороды, металлоорганические соединения.

Следует учитывать, что соли многих металлов, соединяясь с жирными кислотами и кожным салом, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса (особенно ртуть и таллий).

Механические повреждения кожи (ссадины, царапины, раны и т. д.), термические и химические ожоги способствуют проникновению токсичных веществ в организм.

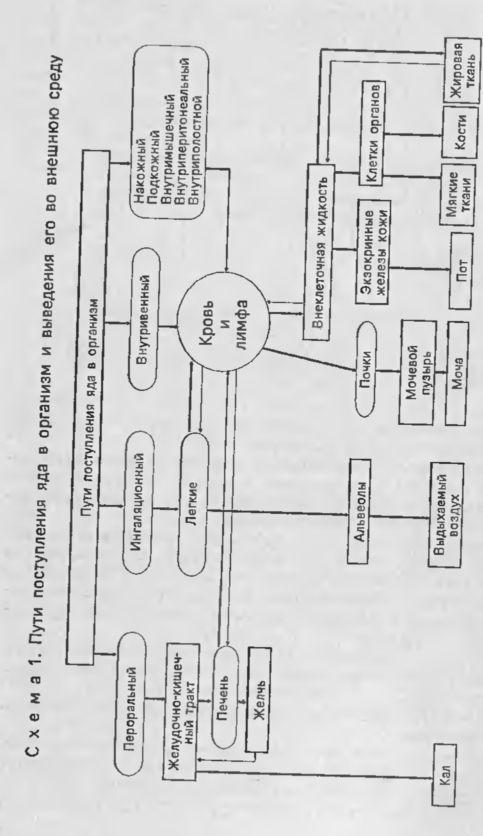


Схема 1. Пути поступления яда в организм и выведения его во внешнюю среду

2.2.7. Распределение ядов в организме

Общая пространственная схема движения ядов в организме (схема 1) не раскрывает всей сложности движения токсичных веществ, обладающих различными физико-химическими свойствами, при их прохождении через многокомпонентные системы организма. Для количественного анализа этих процессов используются различные модели, которые позволяют рассматривать механизмы отдельных звеньев распределения чужеродных веществ в организме. Общие принципы этого распределения представлены на рис. 7.

Различные токсичные вещества и их метаболиты транспортируются кровью в разных формах. Для многих чужеродных соединений характерна связь с белками плазмы, преимущественно с альбуминами. Вид связи определяется сродством данного соединения к белкам и осуществляется ионными, водородными и ван-дер-ваальсовыми силами. Белки плазмы обладают способностью образовывать с металлами комплексы. Считается, что любые поступившие в оргаиизм металлы (за исключеннем щелочных) образуют соединения с белками, причем вначале с альбуминами. В дальнейшем возможно их перераспределенне. Например, транспорт железа осуществляется β-глобулином, а 90—96% меди циркулирует в организме в виде комплекса с глобулинами — церулоплазмина.

Для иекоторых металлов и металлоидов имеет значение транспорт клетками крови, главным образом эритроцитами. Например, более 90% поступившего в организм мышьяка или свинца циркулирует в эритроцитах.

Токсичные вещества — неэлектролиты частично растворяются в жидкой части крови, а частично проникают в эритроциты, где сорбируются, по-видимому, на молекуле гемоглобина. Таким образом, белки крови, способные связываться с токсичным веществом, помимо транспортной функции, выполняют роль своеобразного защитного барьера, препятствующего до определенной степени непосредствеиному контакту токсичного вещества с рецептором токсичности.

Одним из основных токсикологических показателей является *объем распределения,* т. е. характеристика пространства, в котором распределяется данное токсичное вещество. Существует три главных сектора распределения чужеродных веществ: внеклеточная жидкость (примерно 14 л для человека массой тела 70 кг), внутриклеточная

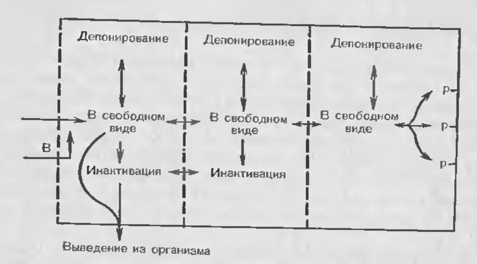


Рис. 7. Принципы поступления, распределения и выведения ядов в организме.

В — чужеродное вещество (яд); Р — рецептор.

жидкость (28 л) и жировая ткань, объем которой значительно варьирует. Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: водорастворимости, жирорастворимости и способности к диссоциации (ионообразованию). Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе (внеклеточная и внутриклеточная жидкость) организма — около 42 л; жирорастворимые вещества накапливаются (депонируются) преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распространения водорастворимых веществ в организме являются плазменные мембраны клеток. Именно процесс диффузии через этот барьер будет определять накопление вещества внутри клеточного объема, т. е. переход от распределения в 14 л воды (внеклеточная жидкость) к распределению в 42 л. Первый из этих обменов соответствует распределению маннита, который не проникает в клетки тканей, а второй — распределению мочевины, которая свободно проходит через мембраны клеток, растворяясь во всем водном секторе. Объемы распределения других веществ можно сравнивать с объемом распределения маннита или мочевины.

Для анализа распределения чужеродного вещества в организме достаточно рассмотреть двухкамерную модель. Эта максимально упрощенная модель позволяет понять, как меняются концентрации токсичных веществ в клеточном и внеклеточном секторах организма (рис. 8).

Камера V_1 включает всю внеклеточную жидкость с концентрацией токсичного вещества C, что соответствует уровню препарата в плазме крови. Камера V_2 содержит внутриклеточную жидкость с концентрацией

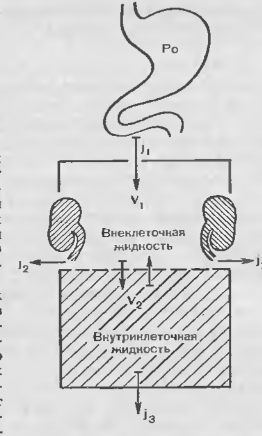


Рис. 8. Двухкамерная модель распределения ядов в организме. Объяснение в тексте.

токсичного вещества kC, где k — коэффициент пропорциональности. Этот коэффициент условно определяет сродство ткани к данному веществу. В количественном отношении это сродство может варьировать в очень широких пределах. Например, концентрация акрихина в изолированных ядрах гепатоцитов после достижения равновесия во взвеси клеток в 200 раз выше, чем в других структурах.

Введение коэффициента k для определения концентрации в клеточном секторе является первым приближением процесса разведения вещества, поступающего в кровоток. Оно применимо в тех случаях, когда процессы поступления или элиминации проходят с постоянными времени, на порядок большими, чем время полной циркуляции крови. Стоимость кровотока около 2 мин, а процесс всасывания из желудочно-кишечного тракта, так же как и выведение из организма, длятся десятки и сотни минут. Поэтому принято считать, что в каждый момент имеется равновесное распределение вещества в организме. Это приближение достаточно для клинических целей. Такой процесс можно назвать квазиравновесным. Нарушение этого условия равновесия приводит к усложнению модели и проявляется в атипичных формах течения интоксикации. Процесс неравномерного распределения токсичных веществ в организме, связанный с их накоплением в отдельных структурах, делает понятие объема распределения (V) в кинетической модели условным. Поэтому под этим термином часто понимают не истинный объем соответствующего отдела организма, а некий коэффициент пропорциональности, связывающий общую дозу вещества (P_0), введенного в организм, и его концентрацию (C), определяемую в плазме.

$$V = \frac{P_0(\text{мг})}{C(\text{мг/мл})}(\text{мл}).$$

Наиболее точно объем распределения можно вычислить при разовом внутривенном введении вещества, так как в этом случае известно количество вещества, поступившего в кровь. Если вещество вводится per os, то процесс всасывания длится настолько долго, что необходимо учитывать как элиминацию препарата с мочой, так и его метаболическое превращение.

Учет этих факторов делает определение объема распределения достаточно сложным. Если расчетный объем распределения превышает количество внеклеточной жидкости, то следует думать о частичном проникновении вещества в клетки. В случае если объем распределения будет больше,

чем количество всей жидкости организма, то это означает, что коэффициент связывания вещества тканями (К) больше единицы и происходит его внутриклеточное накопление.

На практике приходится решать обратную задачу: по концентрации токсичного вещества в плазме определять общую его дозу, циркулирующую в организме. Для этого необходимо знать объем распределения этого яда. Отравление веществом, распространяющимся только во внеклеточной жидкости (т. е. в 14 л), дает возможность быстрее очистить этот сектор организма от яда, чем в случае отравления веществом с объемом распределения 42 л. Только знание объема распределения позволяет сопоставить скорость выведения яда из организма со скоростью снижения его плазменной концентрации и решить вопрос, поступают ли новые порции яда в организм из желудочно-кишечного тракта. Объем распределения условен, поэтому при расчетах можно опустить коэффициент К связи яда с тканевыми структурами, так как для большинства веществ он в настоящее время неизвестен. В этом случае распределение яда анализируется исходя из условий самой простой — однокамерной модели.

Объем V_2 может подразумевать не только внутриклеточную жидкость. Вещества, легко растворяющиеся в липидах и имеющие высокий коэффициент распределения в системе масло/вода, накапливаются в жировой клетчатке. Поэтому в зависимости от конституциональных особенностей больного необходимо либо считать, что сектор V_2 содержит забрюшинную клетчатку, либо рассматривать эти ткани как отдельный сектор. Такой подход вполне оправдан, так как среди больных встречаются лица, имеющие избыточную массу тела (30% и более).

Таким образом, судьба вещества, поступающего в организм из желудочно-кишечного тракта и распределяющегося в двухкамерной системе, может быть представлена в виде направленных потоков:

$$J_2 \longleftarrow \overset{\overset{J_1}{\downarrow}}{C} \rightleftharpoons kC \longrightarrow J_3,$$

где J_1 — поток вещества, всасывающегося из желудка; J_2 — поток экскреции; J_3 — условный поток утилизации препарата в тканях (метаболическое превращение); C — концентрация вещества в плазме; k — коэффициент связи вещества с белками сектора V_2. Кроме этих, следует учитывать и другие факторы, влияющие на судьбу данного

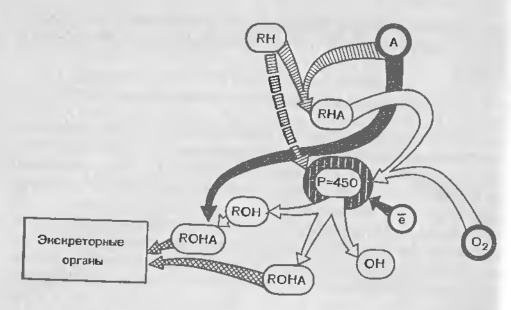
вещества, например физиологическое состояние организма, его пол, биоритмы и т. д. Эти факторы рассматриваются в специальном разделе.

2.2.8. Биотрансформация ядов в организме

Очищение организма от чужеродных веществ включает различные виды детоксикации, которые суммарно предопределяют тотальный клиренс. Он состоит из трех основных частей: метаболического превращения, почечной экскреции и внепочечного очищения.

Метаболические превращения (биотрансформация) занимают особое место в детоксикации чужеродных токсичных веществ, поскольку они являются как бы подготовительным этапом для их удаления из организма. Биотрансформация в основном происходит в два этапа: первый этап — реакции гидроксилирования (окисление, восстановление, гидролиз), протекающие с затратой необходимой для этого энергии; второй этап — реакции конъюгации (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки. Смысл всех этих реакций заключается в образовании нетоксичных, хорошо растворимых в воде соединений, которые гораздо легче, чем исходное вещество, могут вовлекаться в другие метаболические превращения и выводиться из организма экскреторными органами.

Многие реакции метаболизма катализируются ферментными системами, осуществляющими ряд превращений нормального обмена веществ. Однако основное значение в метаболизме чужеродных веществ придается эндоплазматическому ретикулуму клеток печени, характерной особенностью которого является высокая ферментативная активность. Главная ферментативная реакция детоксикации в печени — окисление ксенобиотиков на цитохроме Р-450. Простейший детоксицирующий цикл заключается в следующем (рис. 9). Попавшие в организм экзогенные чужеродные вещества (RH) соединяются с альбумином (А) и в виде комплекса (RHA) транспортируются в печень. Часть чужеродных вещества может попадать в печень и в свободном виде. Здесь на цитохроме Р-450 в мембранах эндоплазматической сети гепатоцита происходит окисление ксенобиотика, который уже в виде нового комплекса (ROHA) или в свободном виде (ROH) удаляется через экскреторные органы. Цитохром Р-450 — это сложный белок, состоящий из двух частей: апофермента — собственно белковой части и простетической группы — гема (рис. 10). Апофермент выполняет регуляторную функцию и может связывать сотни самых различных соединений. Гем обладает способностью переводить молекулярный кислород из неактивной формы в активную и использовать его в реакциях окисления, которых насчитывается несколько десятков. Гем «работает» в составе окислительно-восстановительной цепи, поставляющей ему необходимые для активации кислорода электроны. В качестве поставщика по-



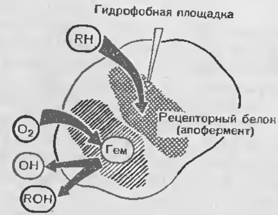


Рис. 9. Механизм окисления гидрофобных веществ на цитохроме Р-450 (схема).
RH — гидрофобное вещество; A — альбумин; ROH — окисленное гидрофобное вещество.

Рис. 10. Схематическое изображение цитохрома Р-450 (по А. И. Арчакову).
Объяснение в тексте.

следних выступает метаболит гликогена — восстановленный никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат (НАДФН$_2$).

В микросомальной фракции гепатоцитов содержатся ферменты, не только окисляющие, но и восстанавливающие некоторые чужеродные органические соединения. С участием фермента цитохром-с-редуктазы (или цитохром-b-редуктазы) подвергаются восстановлению ароматические нитро- и азосоединения, алифатические галогеносодержащие соединения.

Существуют многие ферментные системы немикросомального происхождения, содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек и легких, которые также катализируют реакции окисления, восстановления и гидролиза некоторых токсичных веществ, например спиртов, альдегидов и кетонов (алкогольдегидрогеназа).

После этих превращений метаболиты могут включаться в дальнейшие реакции, а также выделяться в неизмененном виде либо в виде конъюгатов. **Конъюгация** — биосинтез, при котором чужеродное соединение или его метаболит соединяется с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетилом, метилом, глицином. Присоединение осуществляется к функциональной группе токсичного вещества. В результате этого молекула становится более полярной, менее липидорастворимой и поэтому легко выводится из организма. Сульфаниламиды, мепробамат, анилин, антабус, салициловая кислота, соединяясь с глюкуроновой кислотой, подвергаются детоксикации.

2.2.9. Понятие о летальном синтезе

Особенно важным для клинической токсикологии является изучение метаболических процессов, в результате которых нетоксичное или малотоксичное вещество превращается в соединение более токсичное, чем исходное. Это может осуществиться как в процессе разложения вещества, так и в процессе синтеза. Такое явление называется **летальным ситезом**.

Яркий пример такого рода превращения — метаболизм метилового спирта, токсичность которого полностью определяется продуктами его окисления — формальдегидом и муравьиной кислотой:

$$CH_3OH \xrightarrow{\text{Алкогольдегидрогеназа, каталаза}} HCHO \longrightarrow HCOOH$$

Метаболизм этилового спирта начинается с образования ацетоальдегида, который по крайней мере на порядок токсичнее исходного продукта:

$$CH_3CH_2OH + \text{НАД} \xrightarrow{\text{Алкогольдегидрогеназа}} CH_3CHO + \text{НАДН}_2$$

Тяжесть отравления этиленгликолем прямо пропорциональна степени окисления его до щавелевой кислоты:

$$\begin{matrix} CH_2OH \\ | \\ CH_2OH \end{matrix} \xrightarrow{\text{Алкоголь-дегидрогеназа}} \begin{matrix} CH_2OH \\ | \\ CHO \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_2OH \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CHO \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} COOH \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

Еще один пример летального синтеза связан с метаболизмом известного инсектицида паратиона (тиофоса). Паратион не обладает антихолинэстеразной активностью in vitro, но после введения в организм в его молекуле происходит замещение атома серы на атом кислорода, в результате чего образуется параоксон — мощный ингибитор холинэстеразы.

NO_2 — $OP(OC_2H_5)_2$ = S — Замещение S → NO_2 — $OP(OC_2H_5)_2$ = O $+SO_4^-$

Паратион (тиофос) — Параоксон

2.2.10. Теория свободных радикалов и переокисление липидов

Одним из путей метаболизма токсичных веществ в организме является образование свободных радикалов.

После введения в медицинскую практику четыреххлористого углерода как антигельминтного препарата выяснилось, что это вещество является одним из самых сильных гепатотропных ядов. В малых дозах (1 мкл на 100 г массы тела) оно вызывает некроз и жировую дистрофию гепатоцитов. Искать объяснение такой высокой токсичности в обычном метаболизме, при котором образуются хлороформ и трихлорэтанол, невозможно, так как эти метаболиты не обладают и частью токсичности исходного продукта. К тому же подвергается метаболизму всего лишь 20% введенной дозы.

Высказано предположение, что распад тетрахлорэтилена идет с образованием свободного радикала:

$$CCl_4 \xrightarrow{+e^-} CCl_3^{\dagger} + Cl^-$$

Образующийся свободный радикал взаимодействует с субклеточными структурами двумя путями. Во-первых, он непосредственно повреждает ферментные системы. Подобный механизм может действовать в отношении цитохрома Р-450. Во-вторых, свободный радикал $CCl_3^{\dagger}$ характеризуется так называемым прооксидантным действием, т. е. является фактором, включающим цепную реакцию переокисления липидов. Первичным объектом такого прооксидантного действия радикала $CCl_3^{\dagger}$ являются ненасыщенные жирные кислоты внутриклеточных мембран (олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая), которые в свою очередь образуют свободный радикал как результат акта одноэлектронного окисления (отрыв атома водорода от реагирующей цепи). Образуются радикалы ($RO_2^{\dagger}$) и гидроперекиси (ROOH) жирных кислот, что приводит к структурной и функциональной перестройке мембран. В результате увеличивается проницаемость мембран для ионов H^+, K^+, Na^+, Ca^{2+} с последующим пространственным разобщением окислительных цепей. Наконец, разрывается мембрана с выходом внутриклеточных протеолитических ферментов и гепатоцит погибает. Процесс этот носит специфический характер только в самом начале — на стадии образования радикала $CCl_3^{\dagger}$, который запускает всю цепь. Весь механизм переоксидации липидов как цепной реакции, однажды индуцированной, является неспецифическим. Как было указано выше, это обычный стандартный путь повреждения внутриклеточных мембран, которым завершается любая патология, ведущая к истощению антиоксидантных систем организма.

Таким образом, процессы превращения чужеродных соединений в организме нельзя всегда считать детоксикацией. Во многих случаях организм сам синтезирует яд, и только блокада подобного «летального» метаболического превращения может предотвратить «токсическую травму». К сожалению, сведения о метаболизме громадного количества соединений недостаточны. Пути метаболизма лекарственных и токсичных веществ приходится изучать в основном на животных. Сложная природа количественных и видовых различий в метаболизме чрезвычайно затрудняет интерпретацию экспериментальных результатов, а возможность их использования для оценки метаболизма у человека очень ограничена. Поэтому только клиническая практика позволяет найти новые подходы к решению этой сложной проблемы.

2.2.11. Выведение ядов из организма

Пути и способы естественного выведения чужеродных соединений из организма различны. По их практическому значению они располагаются следующим образом: почки —

кишечник — легкие — кожа. Если включено несколько путей экскреции (почечные и внепочечные), то тотальный клиренс (L) составляет их сумма, т. е. $L=l_1+l_2+l_3...$

Выделение токсичных веществ через почки происходит с помощью двух основных механизмов — пассивной фильтрации и активного транспорта.

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется ультрафильтрат, который содержит многие токсичные вещества, в том числе неэлектролиты, в той же концентрации, что и в плазме. Весь нефрон можно рассматривать как длинную полупроницаемую трубку, через стенки которой происходит диффузный обмен между протекающей кровью и формирующейся мочой. При прохождении фильтрата по нефрону токсичные вещества диффундируют через стенку нефрона обратно в кровь (так как в фильтрате концентрация токсичных веществ в 3—4 раза выше, чем в плазме) по градиенту концентрации. Количество токсичного вещества, выделяемое из организма с мочой, зависит от интенсивности его реабсорбции в дистальном отделе нефрона. Если проницаемость стенки нефрона для данного вещества высокая, то на выходе его концентрации в моче и в крови выравниваются. Это означает, что скорость выведения будет прямо пропорциональна скорости и мочеобразования, а клиренс будет равен произведению концентрации свободной формы токсичного вещества в плазме на скорость диуреза:

$$l = kV_м.$$

Это минимальное значение почечного клиренса.

Если стенка почечного канальца полностью непроницаема для токсичного вещества, то клиренс максимален, не зависит от скорости диуреза и равен произведению объема фильтрации на концентрацию свободной формы токсичного вещества в плазме:

$$l = kV_ф.$$

Реальный клиренс ближе к минимальным значениям, чем к максимальным. Проницаемость стенки почечного канальца для водорастворимых электролитов определяется механизмами «неионной диффузии», т. е. пропорциональна, во-первых, концентрации недиссоциированной формы, а во-вторых, степени растворимости вещества в липидах. Эти два обстоятельства позволяют не только прогнозировать эффективность почечной экскреции, но и управлять, хотя и ограниченно, процессом реабсорбции. В почечных канальцах неэлектролиты, хорошо растворимые в жирах, путем пассивной диффузии могут проникать в двух направлениях: из канальцев в кровь и из крови в канальцы. Определяющим фактором почечного клиренса является концентрационный индекс (K):

$$K = \frac{C_{моча}}{C_{плазма}},$$

где C — концентрация токсичного вещества. Значение $K < 1$ свидетельствует о преимущественной диффузии веществ из плазмы в мочу, а при значении $K > 1$ — наоборот. Например, значение K для метановых углеводородов составляет около 0,1; хлорированных углеводородов — от 0,1 до 1,0; кетонов — от 1 до 1,3; этилового алкоголя — 1,3.

Направление пассивной канальцевой диффузии ионизированных органических электролитов зависит от pH мочи: если канальцевая моча более щелочная, чем плазма, в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, в нее проходят слабые органические основания.

Кроме того, в почечных канальцах осуществляется активный транспорт сильных органических кислот и оснований эндогенного происхождения (например, мочевой кислоты, холина, гистамина и т. д.), а также чужеродных соединений сходной с ними структуры с участием тех же переносчиков (например, чужеродных соединений, содержащих аминогруппу — диметилгидразан, бензидин и др.). Образующиеся в процессе метаболизма многих ядовитых веществ конъюгаты с глюкуроновой, серной и другими кислотами также концентрируются в моче благодаря активному канальцевому транспорту и имеют высокий почечный клиренс.

Металлы выделяются преимущественно почками не только в свободном состоянии, если они циркулируют в виде ионов, но и в связанном, в виде органических комплексов (например, этилендиаминтетрауксусная кислота — ЭДТА), которые подвергаются клубочковой ультрафильтрации, а затем через канальцы проходят путем активного транспорта. Выделение токсичных веществ начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и т. д. Однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

Через кишечник выводятся многие органические яды и образующиеся в печени их метаболиты, которые с желчью поступают в него, часть их выделяется из организма

с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой. Возможен еще более сложный путь, обнаруженный, например, у морфина, ноксирона и др., когда из кишечника чужеродное вещество попадает в кровь и снова возвращается в печень (внутрипеченочная циркуляция яда).

Большинство металлов, задерживающихся в печени, может связываться с желчными кислотами (марганец) и с желчью выделяться через кишечник. При этом большую роль играет форма, в которой данный металл депонируется в тканях. Например, металлы в коллоидном состоянии длительно остаются в печени и выделяются преимущественно с калом.

Таким образом, через кишечник с калом удаляются следующие вещества: 1) не всосавшиеся в кровь при их пероральном поступлении; 2) выделенные из печени с желчью; 3) поступившие в кишечник через его стенки. В последнем случае основным способом транспорта ядов служит их пассивная диффузия по градиенту концентрации.

Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в основном в неизмененном виде с выдыхаемым воздухом. Начальная скорость выделения газов и паров через легкие определяется их физико-химическими свойствами: чем меньше коэффициент растворимости в воде, тем быстрее происходит их выделение, особенно той части, которая находится в циркулирующей крови. Выделение их фракции, депонированной в жировой ткани, задерживается и происходит гораздо медленнее, тем более что это количество может быть очень значительным, так как жировая ткань может составить более 20% общей массы тела человека. Например, около 50% поступившего ингаляционным путем хлороформа выделяется в течение первых 8—12 ч, а остальная часть — во второй фазе выделения, которая длится несколько суток.

Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислого газа, которые выходят с выдыхаемым воздухом. Последний образуется при метаболизме многих органических соединений, в том числе бензола, стирола, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и т. д.

Через кожу, в частности с потом, выходят из организма многие токсичные вещества — неэлектролиты, а именно этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды и т. д. Однако, за редким исключением (например, концентрация сероуглерода в поте в несколько раз

выше, чем в моче), общее количество удаляемого таким образом токсичного вещества невелико и не играет существенной роли в его тотальном клиренсе.

2.2.12. Иммунные механизмы «химического гомеостаза»

Сохранение химического гомеостаза обеспечивается работой многих механизмов с участием различных органов и систем организма.

Указанные выше системы детоксикации и элиминации образовались в процессе эволюции как межсистемная кооперация, основанная на взаимодействии между макрофагально-лимфоцитарной системой иммунитета, макросомальными ферментами печени и секреторно-транспортной системой почек. Каждая из этих систем обладает возможностью распознавания, метаболизма и выведения из организма ксенобиотиков или избытка эндогенных веществ, как при «классическом» иммунитете (ср. лат. immunitas — избавление).

Распределение обязанностей между этими системами заключается в том, что макрофагально-лимфоцитарная система иммунитета ответственна за обезвреживание главным образом макромолекул, а печеночно-почечная система занята биотрансформацией и выведением средне- и низкомолекулярных веществ. Было предложено рассматривать указанную систему защиты как «химический иммунитет».

Единство функции этой системы подтверждается сходными реакциями на ингибирующие и стимулирующие вещества. Агенты, угнетающие иммунные ответы, снижают также активность монооксигеназной системы печени (цитохром Р-450) и канальцевую секрецию ксенобиотиков. Такими агентами являются гидрокортизон, циклофосфан, левомицетин, а также рентгеновское облучение.

Вещества с иммуностимулирующим действием индуцируют активность цитохрома Р-450 и увеличивают канальцевую секрецию (ретаболил, тестостерон, оротат калия, левамизол и др.). Подобным эффектом обладает ультрафиолетовое облучение крови.

Таким образом, иммунная система как бы объединяет управление всеми процессами метаболизма и детоксикации химических веществ, что позволяет в настоящее время определить новое направление в развитии научных исследований в области иммунотоксикологии.

2.3. ОСНОВНЫЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

Для проявления токсического действия необходимо, чтобы токсичное вещество достигло «рецепторов токсичности» в достаточно большой дозе и в течение короткого времени.

Характер взаимодействия токсичного вещества с организмом зависит от многих факторов, относящихся как к самому токсическому агенту в конкретно сложившейся «токсической ситуации», так и к пострадавшему организму. Последние можно разделить на две основные группы: а) внутренние, присущие пострадавшему, и б) внешние, влияющие на формирование ответной реакции на химическую травму.

Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений

I. Основные факторы, относящиеся к ядам:
физико-химические свойства;
токсическая доза и концентрация в биосредах;
характер связи с рецепторами токсичности;
особенности распределения в биосредах;
степень химической чистоты и наличие примесей;
устойчивость и характер изменений при хранении.

II. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретной «токсической ситуации»
способ, вид и скорость поступления в организм;
возможность к кумуляции и привыкание к ядам;
совместное действие с другими токсичными и лекарственными веществами

III. Основные факторы, характеризующие пострадавшего:
видовая чувствительность;
масса тела, питание и характер физической нагрузки;
пол;
возрастные особенности;
индивидуальная вариабельность и наследственность;
влияние биоритмов и т. д.;
возможность развития аллергии и токсикомании;

IV. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего:
температура и влажность окружающего воздуха;
барометрическое давление;
шум и вибрация;
лучистая энергия и т. д.

Основными факторами следует считать определенные качества ядов и особенности пострадавшего организма, а дополнительными — прочие факторы окружающей среды и конкретно сложившейся «токсической ситуации». Решающего влияния на характер и выраженность отравлений

эти факторы не оказывают, указанное разделение их на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. Влияние дополнительных факторов редко может существенно изменить физико-химические свойства ядов и их токсичность, но, безусловно, сказываются на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях.

Токсиколог любой специальности всегда должен иметь в виду эти факторы независимо от того, какую он преследует цель: гигиеническую, когда вскрываются причины и обстоятельства отравления; судебно-медицинскую, при которой оцениваются его вид и степень или же клиническую, связанную с необходимостью неотложного лечения и реабилитации пострадавшего.

Глава 3

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ

3.1. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Диагностика отравлений направлена на установление химической этиологии заболеваний, развивающихся в результате воздействия чужеродных токсичных веществ на организм человека. Ее составными частями являются три основных вида диагностических мероприятий:

1) клиническая диагностика, основанная на данных анамнеза, результатак осмотра места происшествия и изучения клинической картины заболевания с применением инструментальных методов исследования для выделения специфических симптомов отравления; клиническая диагностика проводится врачом, оказывающим больному помощь на догоспитальном этапе или в стационаре;

2) лабораторная токсикологическая диагностика, направленная на качественное (идентификация) и количественное определение токсичных веществ в биологических средах организма (кровь, моча, спинномозговая жидкость и т. д.); ее проводят химики-эксперты;

3) патоморфологическая диагностика, целью которой является обнаружение специфических посмертных признаков отравления какими-либо токсичными веществами; она осуществляется судебно-медицинскими экспертами.

3.1.1. Клиническая диагностика

Клиническая диагностика острых отравлений направлена на выявление определенных симптомов, характерных для воздействия на организм данного вещества или целой группы близких по физико-химическим свойствам веществ по принципу их «избирательной токсичности». Например, при выраженных нарушениях психической активности (сознания): оглушении, коме, возбуждении и прочих проявлениях энцефалопатии — скорее всего можно заподозрить отравление психотропными препаратами (наркотические средства, барбитураты, нейролептики и т. д.).

Диагноз «отравление неизвестным ядом» не позволяет проводить целенаправленную терапию, поэтому в случае острого отравления при внимательном изучении клинической симптоматики, анамнеза или сведений с места происшествия необходимо ориентировочно установить вид токсичного вещества, вызвавшего отравление (алкоголь, снотворное средство, прижигающие жидкости и т. д.) для проведения последующей лабораторной или, в случае смерти больного, судебно-химической и патоморфологической диагностики.

Для постановки первичного клинического диагноза большое значение имеют данные анамнеза и сведения с места происшествия. Следует учитывать, что патология острых отравлений относится к категории несчастных случаев, имеющих определенное время и место действия. Уточнение этих параметров может оказаться решающим и для постановки диагноза, и для проведения лечебных мероприятий. Например, если с момента принятия внутрь снотворных средств (барбитураты) прошло более 3 ч, а пострадавший находится в полном сознании, то, учитывая токсико-кинетические особенности этих препаратов, можно гарантировать отсутствие симптомов отравления в ближайшем будущем и не проводить никаких лечебных мероприятий. Напротив, если в той же ситуации оценивать прием даже малого количества ФОИ, то, зная о наличии скрытого периода при данном отравлении, пострадавшего следует оставить под наблюдением не менее чем на 6—8 ч и назначить профилактическое лечение. Однако значение данных анамнеза не следует переоценивать, особенно у больных с суицидальными отравлениями, которые могут скрывать время и вид принятого токсичного вещества или просто не знать его точного наименования.

Для первичной диагностики острых отравлений, особенно

у больных в коматозном состоянии, важен внимательный осмотр места происшествия, где всегда можно обнаружить те или иные вещественные доказательства возможного отравления: посуду из-под алкогольных напитков или их суррогатов, оригинальные упаковки домашних химикалиев или лекарственных средств, посторонние запахи химических веществ, рвотные массы и т. д. Подозрительные в отношении отравления лекарственные и другие химические препараты должны быть представлены как вещественные доказательства при госпитализации больного.

Таким образом, на месте происшествия необходимо установить причину отравления, выяснить, по возможности, вид токсичного вещества, его количество и путь поступления в организм, время отравления, концентрацию токсичного вещества в растворе или дозировку лекарственных препаратов. Эти сведения медицинские работники скорой помощи или другие лица, оказывающие медицинскую помощь на месте происшествия, должны сообщить врачу стационара при госпитализации больного с острым отравлением. Эти данные необходимо отразить в медицинской карте стационарного больного, которая служит официальным источником для следственных органов, расследующих данный случай отравления. Особое внимание осмотру места происшествия и сбору «вещественных доказательств» уделяется при смертельных отравлениях. Эти мероприятия обычно выполняют следователь и судебно-медицинский эксперт.

3.1.2. Инструментальная (функциональная) диагностика

Большую помощь в установлении клинического диагноза отравления оказывает инструментальная (функциональная) диагностика.

Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ) позволяет установить характер изменений биоэлектрической активности мозга. Это в свою очередь дает возможность провести дифференциальную диагностику отравлений психо- и нейротропными токсичными веществами, особенно при наличии коматозного состояния, а также определить тяжесть и прогноз интоксикации.

Метод электрокардиографии (ЭКГ) используется для оценки характера и степени токсического поражения сердца: нарушений ритма и проводимости, дистрофии миокарда. Регистрация ЭЭГ и ЭКГ проводится по стандартным методикам.

Измерение основных параметров системной гемодинамики — ударного и минутного объема крови, общего и удельного сопротивления сосудов и т. д. — обязательное условие успешной реанимации при наличии серьезных нарушений функции сердечно-сосудистой системы токсической этиологии. Предпочтение следует отдавать экспрессным и неинвазивным методам исследования гемодинамики; например, методу импедансной электроплетизмографии, основанному на измерении электрического сопротивления исследуемого объекта с последующим математическим или номографическим определением гемодинамических характеристик. Реализация методик осуществляется с использованием отечественных реоплетизмографов РПГ-202 и РПГ-203 и любых регистраторов. Метод технически прост, нетравматичен, годен для непрерывного контроля.

Инструментальная диагностика нарушений дыхания при острых отравлениях призвана дать объективную характеристику степени и вида гипоксии, являющейся постоянным осложнением тяжелых отравлений, а также изменений кислотно-основного состояния крови (КОС). Для этого используются оксигемометрия и спирография с помощью специальных аппаратов различных марок, а также микрометод определения КОС. Кроме того, для экстренной диагностики и лечения химических ожогов верхних дыхательных путей, ателектазов и т. д. широко применяется фибробронхоскопия.

Большое значение имеет рентгенологическое исследование легких в качестве необходимого контроля для лечения пневмонии и гипергидратации организма.

Инструментальная диагностика токсического поражения органов брюшной полости (экстренная фиброскопия и рентгенография) проводится прежде всего для оценки степени и вида химического ожога пищевода и желудка. Наибольшую информацию при этих исследованиях получают в первые 2—3 дня с момента отравления и затем на 3—4-й неделе, когда проявляются первые признаки возможного рубцового процесса и деформации этих органов с нарушением прохождения пищи.

Большое значение в последнее время приобретает экстренная диагностика токсического поражения печени и почек с помощью радиоизотопных методик. Сущность этих методов заключается во внутривенном введении радиоиндикатора (бенгальский розовый, гиппуран, меченный ^{131}I) с последующим определением их пассажа в печени и почках с помощью гамма-камеры. Радиоизотопная диагностика позволяет проводить исследование локальной гемодинамики,

поглотительной и выделительной функций почек и печени как наиболее чувствительных органов к воздействию токсичных веществ. Оптимальными сроками проведения указанных методов являются первые часы после отравления (токсикогенная фаза) и различные периоды соматогенной фазы (2—3-е, 7—15-е, 30—40-е сутки). Нормализация показателей функционального состояния печени и почек наступает значительно позднее, чем клинически определяемое выздоровление больных.

3.1.3. Лабораторная диагностика

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений имеет три основных направления: 1) специфические токсикологические исследования для экстренного обнаружения токсичных веществ в биологических средах организма в качественном и количественном отношении; 2) специфические биохимические исследования с целью определения характерных для данной патологии изменений биохимического состава крови; 3) неспецифические биохимические исследования для диагностики степени тяжести токсического поражения функции печени, почек и других органов и систем.

Характерной чертой химико-токсикологического анализа является необходимость использования инструментальных экспресс-методов определения токсичных веществ в биологических средствах организма (кровь, моча, спинномозговая жидкость, диализирующие растворы и т. д.) в максимально короткие сроки (1—2 ч), обладающих достаточной точностью и специфичностью. Этим требованиям отвечают физико-химические методы инструментального экспресс-анализа: тонкослойная хроматография (ТСХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ), спектрофотометрия (СФМ) и др. Выбор метода диктуется в основном физико-химическими свойствами токсичных веществ, вызывающих отравление, а также способами их извлечения из той или иной биологической среды.

В лабораторной токсикологической диагностике широко используется метод ГЖХ, оптимальными особенностями которого являются: высокая специфичность и чувствительность, быстрота проведения анализа (10—15 мин), малые количества исследуемого биосубстрата, сравнительная простота выполнения и достаточная объективность полученных результатов, наличие современного отечественного оборудования — аппаратов серии «Цвет», «Кристалл». С помощью

этого метода возможно качественное и количественное определение ряда летучих токсичных веществ, таких как этиловый алкоголь и некоторые его суррогаты (спирты C_1—C_5, хлорированные углеводороды), ФОИ и др.

Применение современных методов химико-токсикологического анализа в клинической практике, кроме обоснования клинического диагноза, позволяет осуществлять систематический контроль за динамикой выведения токсичных веществ из организма при использовании различных способов искусственной детоксикации, проводить необходимые сопоставления с концентрацией в биологических средах токсичных веществ и их метаболитов. Однако для достаточно быстрого выполнения лабораторного анализа необходимо знать первичный клинический диагноз отравления, обусловливающий заказ (направление) на обнаружение определенного вида токсичного вещества (барбитураты, фенотиазины, хлорированные углеводороды и др.). Учитывая большое количество наименований токсичных веществ, которые могут послужить причиной отравления, их ненаправленный лабораторный поиск в биологическом материале может занять слишком много времени и вследствие этого потерять свое клиническое значение.

Общая схема химико-токсикологического исследования для клинических целей, которое обычно проводится в специальной лаборатории центра по лечению отравлений, может быть представлена следующим образом.

1. На догоспитальном этапе: сбор бригадой скорой помощи вещественных доказательств отравления; медикаментов (порошки, таблетки, ампулы), подозрительных жидкостей в посуде и т. д.

Посуда с жидкостью транспортируется только в хорошо закупоренном виде, применение марлевых и ватных тампонов в качестве пробки недопустимо. Если остатки подозрительной жидкости находятся в стакане, то их следует перелить в чистую посуду. При промывании желудка у больных с нераспознанным видом отравлений необходимо собрать во флакон с пробкой первую порцию промывных вод (100—150 мл) и доставить вместе с больным в стационар.

При подозрении на отравление веществами, имеющими очень короткую токсикогенную фазу (угарный газ), необходимо взять кровь из вены.

2. В стационаре: забор пробы крови и мочи больного до начала проведения инфузионной терапии.

Для взятия крови удобно использовать чистые флаконы из-под антибиотиков с резиновыми пробками, куда заранее добавляют гепарин в качестве антикоагулянта (1 капля на 5 мл крови).

3. Определение врачом-токсикологом направления в поиске какого-либо токсичного вещества на основании указанного выше изучения клинической симптоматики и инструментальных данных, выявления вещественных доказательств для сужения круга подозреваемых веществ.

4. Собственно химико-токсикологическое исследование, первым этапом которого является изолирование токсичного вещества из биологического материала. Применяются следующие методы изолирования:

а) экстракция органическими растворителями при различных pH (барбитураты, алкалоиды, ФОИ и др.); в некоторых случаях необходима очистка выделенных веществ с помощью реэкстракции и тонкослойной хроматографии;

б) дистилляция (спирты, органические растворители и др.);

в) минерализация (металлы);

г) деструкция (тяжелые металлы и др.).

Вторым этапом химико-токсикологического анализа является качественное определение и доказательство наличия того или иного вещества с помощью проведения известных химических реакций или инструментальными методами (ТСХ, ГЖХ, СФ и т. д.).

Третьим этапом является количественное определение токсичных веществ в биосредах с помощью соответствующих методик. При анализе методом ГЖХ в один прием проводится как качественная, так и количественная идентификация ядов.

5. При химико-токсикологическом анализе неизвестного яда исследованию вначале подвергают пробы мочи для хроматографического скрининга щелочных, нейтральных и кислых извлечений (при определении лекарственных препаратов), летучих веществ (при определении алкоголя и его суррогатов), для проведения некоторых частных капельных химических реакций. При качественном обнаружении какой-либо группы веществ проводится их количественное определение. Такой путь химико-токсикологического анализа наиболее часто применяется при лабораторной диагностике отравлений у детей, где процент клинически нераспознанных токсичных веществ наиболее высок.

Таким образом, окончательный диагноз отравления ставит врач-токсиколог на основании результатов химико-токсикологического анализа в комплексе с данными клинического обследования больных.

В этот комплекс обязательно входят еще два направления

лабораторной диагностики — специфические и неспецифические биохимические исследования.

Специфическая биохимическая диагностика имеет прямое отношение к обоснованию диагностики отравления, так как по обнаруженным изменениям биохимического состава крови в ряде случаев можно определить вид токсичного вещества, вызвавшего эти изменения. Например, проявление характерной шоколадной окраски крови, связанной с развитием метгемоглобинемии, свидетельствует об отравлении метгемоглобинобразующими «кровяными ядами» — анилином, нитритами и др. Резкое снижение активности холинэстераз крови бывает при отравлениях антихолинэстеразными препаратами — ФОИ.

Неспецифическая биохимическая диагностика имеет вспомогательное значение, поскольку помогает установить степень поражения функций паренхиматозных органов, но не вид вызвавшего его токсичного вещества. Например, определение в крови креатинина и его клиренса, мочевины, остаточного азота, основных электролитов позволяет установить тяжесть токсического поражения почек, которое может быть связано с влиянием многих веществ экзогенного и эндогенного происхождения.

Диагностическое значение биохимических исследований подробно обсуждается при описаниях основных патологических синдромов в клинике отравлений.

3.1.4. Особенности посмертной диагностики отравлений

Патоморфологическая диагностика отправлений имеет определенную особенность: помимо судебно-медицинского вскрытия трупов и соответствующего патогистологического исследования обязателен судебно-химический анализ трупного материала для посмертной идентификации химического вещества, вызвавшего отравления.

В настоящее время судебно-медицинские эксперты часто пользуются данными прижизненной лабораторной химико-токсикологической диагностики, так как широкое применение новых методов искусственной детоксикации (гемодиализ, гемосорбция и др.) и реанимации приводят к тому, что непосредственной причиной смерти становятся ие острые проявления интоксикации в токсикогенной фазе отравления, а различные осложнения в более позднем соматогенном периоде заболевания (иногда через 1—2 нед после отравления), когда самого токсичного вещества в

организме уже нет. Соответственно этому под влиянием новых методов интенсивного лечения изменилась патоморфологическая картина острых отравлений, что свидетельствует о заметном патоморфозе судебно-медицинских данных на современном этапе развития клинической токсикологии.

Конкретные патоморфологические данные, свойственные в настоящее время основным видам острых отравлений с учетом их неизбежного патоморфоза, приводятся при описании отдельных нозологических форм этой патологии.

3.1.5. Понятие о клинической токсикометрии

К специфическим особенностям диагностики острых отравлений относится комплекс исследований, который обозначается термином «клиническая токсикометрия». Основным их содержанием является определение зависимости наблюдаемых в клинике проявлений нарушений гомеостаза от уровня концентрации токсичного вещества в крови. В этом отношении рассматриваются все данные, полученные методами функциональной диагностики (ЭЭГ, ЭКГ, РПГ и т. д.), что позволяет составить токсико-динамическую картину отравления в целом как отражение сложного взаимодействия ядов с организмом.

Выделены три основных уровня этих взаимодействий: пороговый — при появлении начальной симптоматики отравления; критический — при развитии неотложных состояний, требующих экстренной коррекции, и необратимый (смертельный), обусловленный полным истощением компенсаторных возможностей организма (табл. 7).

Таблица 7. Критерии оценки тяжести отравлений по концентрации некоторых ядов в крови

Вид токсичного вещества	Концентрация токсичного вещества в крови, мкг/мл		
	пороговый уровень концентрации	критический уровень концентрации	необратимый (смертельный) уровень концентрации
1. Карбофос	0,01—0,2	0,2—1,5	>1,55
2. Хлорофос	0,02—0,8	0,9—9,0	>10,0
3. Метафос	0,05—0,3	0,33—1,1	>1,2
4. Фенобарбитал	21,0—49,0	50,0—102,0	>102,0
5. Дихлорэтан	Следы	0,14—0,86	>1,0

Продолжение

Вид токсичного вещества	Концентрация токсичного вещества в крови, мкг/мл		
	пороговый уровень концентрации	критический уровень концентрации	необратимый (смертельный) уровень концентрации
6. Уксусная кислота (по уровню свободного гемоглобина в крови, мг/мл)	5,0—5,6	5,7—20,5	>21,0
Исход отравления	Выздоровление	Неопределенный	Смертельный

Выделение указанных выше основных параметров клинической токсикометрии является основным для определения объема необходимого детоксикационного и симптоматического лечения, а также прогноза исхода отравления. На основе банка этих данных разработаны специальные программы ЭВМ для их использования в качестве экспертной системы помощи практическому врачу в сложных токсикологических ситуациях.

3.2. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ОТРАВЛЕНИЙ

Диагностика хронических отравлений имеет характерные особенности, связанные с отсутствием в раннем периоде заболевания ярких клинических признаков. Поэтому приходится рассчитывать на выявление более тонких нарушений гомеостатических компенсаторных механизмов организма, биохимических, функциональных и морфологических сдвигов, вызванных отравлением. Наибольшее внимание уделяется инструментальной и биохимической диагностике.

Глава 4

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ

4.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

При острых отравлениях возможно определение «количественной меры» болезни по концентрации яда в крови, что дает возможность применять этиологическое лечение. Все лечебные мероприятия направлены на прекращение

контакта яда с определенными функциональными системами организма, а также на их возможную защиту от токсического воздействия. Кроме того, при тяжелых отравлениях возникает необходимость проведения экстренных мер по поддержанию жизнеспособности пораженных ядом систем организма или временного искусственного замещения их функций.

Таким образом, особенность неотложной помощи при острых отравлениях заключается в сочетанном и одновременном проведении следующих лечебных мероприятий: ускоренного выведения токсичных веществ и применения специфической (антидотной) фармакотерапии (методы активной детоксикации), а также симптоматической терапии, направленной на защиту тех систем организма, которые преимущественно поражаются данным токсичным веществом в связи с его «избирательной токсичностью».

В токсикогенной стадии отравлений все методы активной детоксикации носят характер *этиологического лечения* и поэтому должны применяться при любом виде действующего яда, независимо от тяжести состояния больных на момент врачебного обследования на догоспитальном этапе или в стационаре. Определяющее значение с точки зрения максимальной эффективности этиологического лечения имеет временно́й фактор. Наибольший успех достигается тогда, когда методы активной детоксикации применяются до полного распределения яда в организме в стадии резорбции при наивысшей его концентрации в крови.

В соматогенной стадии отравлений при нарушении детоксикационной функции паренхиматозных органов методы искусственной детоксикации применяются для возмещения нанесенных отравлением потерь и поэтому носят характер *патогенетического лечения.*

Значение *симптоматической терапии*, направленной на борьбу с основными патологическими синдромами, отражающими системное нарушение гомеостаза, повышается по мере нарастания тяжести токсического поражения. При тяжелых отравлениях симптоматическое лечение носит реанимационный характер, позволяющий организму сохранить тот минимум жизнедеятельности, при котором возможно проведение методов активной детоксикации. Однако в условиях нарушенных микроциркуляции и клеточного метаболизма эффективность этих методов значительно снижена. В подобной ситуации при развитии сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности реанимационные ме-

роприятия являются приоритетными, поскольку только от их успеха зависит единственная возможность освобождения организма от токсичных веществ.

4.2. МЕТОДЫ АКТИВНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

4.2.1. Основные понятия и классификация

Все лечебные мероприятия, направленные на прекращение воздействия токсичных веществ и их удаление из организма, относятся к *методам активной детоксикации*, которые по принципу их действия подразделяются на следующие группы: методы усиления естественных процессов очищения организма, методы искусственной детоксикации и методы антидотной (фармакологической) детоксикации.

Методы активной детоксикации организма

I. Методы усиления естественных процессов детоксикации
   1. Очищение желудочно-кишечного тракта
      Рвотные средства (апоморфин, ипекакуана), промывание желудка (простое, зондовое), промывание кишечника (зондовый лаваж, клизма), слабительные средства (солевые, масляные, растительные), электростимуляция кишечника.
   2. Форсированный диурез
      Водно-электролитная нагрузка (пероральная, парентеральная), осмотический диурез (мочевина, маннитол, трисамин), салуретический диурез (лазикс)
   3. Регуляция ферментативной активности
   4. Лечебная гипервентиляция легких
   5. Лечебная гипер- и гипотермия
   6. Гипербарическая оксигенация

II. Методы антидотной (фармакологической) детоксикации
   1. Химические противоядия (токсикотропные) контактного действия, парентерального действия
   2. Биохимические противоядия (токсико-кинетические)
   3. Фармакологические антагонисты (симптоматические)
   4. Антитоксическая иммунотерапия

III. Методы искусственной детоксикации
   1. Аферетические методы — разведение и замещение крови (лимфы)
      Инфузионные средства, плазмозамещающие препараты, замещение крови, плазмаферез, лечебная лимфорея, лимфостимуляция, перфузия лимфатической системы
   2. Диализ и фильтрация крови (лимфы)
      Экстракорпоральные методы: гемо- (плазмо-, лимфо-) диализ, ультрафильтрация, гемофильтрация, гемодиафильтрация
      Интракорпоральные методы: перитонеальный диализ, кишечный диализ
   3. Сорбция
      Экстракорпоральные методы: гемо- (плазмо-, лимфо-) сорбция, аппликационная сорбция, биосорбция
      Интракорпоральные методы: энтеросорбция.
   4. Физиогемотерапия
      Ультрафиолетовое облучение (УФО), лазерное облучение (ЛО), рентгеновское облучение (РО), электромагнитное воздействие (ЭМВ), электрохимическое воздействие (ЭХВ)

Методы усиления естественных процессов очищения организма. Они реализуются с помощью различных средств и способов стимуляции работы присущих человеку механизмов детоксикации при условии сохранения их функции. Многие из них давно применяются в клинической практике (очищение кишечника, форсированный диурез), другие только начинают приобретать известность (регуляция ферментативной активности).

Методы искусственной детоксикации (разведение и замещение, диализ и фильтрация, сорбция и т. д.). Эти методы позволяют моделировать вне или внутри организма некоторые естественные процессы его очищения или являются существенным к ним добавлением, что в случае повреждения выделительных органов и нарушения их детоксикационной функции дает возможность временного ее замещения.

Большинство методов искусственной детоксикации организма основано на использовании трех процессов: разведения, диализа и сорбции.

Р а з в е д е н и е — процесс разбавления или замещения биологической жидкости, содержащей токсичные вещества, другой подобной ей биологической жидкостью или искусственной средой с целью снижения концентрации токсичных веществ и выведения их из организма.

Наибольшее распространение получило кровопускание, известное с незапамятных времен как средство снижения концентрации токсичных веществ в организме, с последующим возмещением потерянного объема донорской кровью — операция замещения крови (ОЗК).

Широко используется метод гемодилюции, позволяющий с помощью увеличения объема циркулирующей крови снизить концентрацию экзогенных и эндогенных токсичных веществ.

Д и а л и з (от греч. dialysis — разложение, разделение) — процесс удаления низкомолекулярных веществ, основанный на свойстве полупроницаемых мембран пропускать низкомолекулярные вещества и ионы, соответствующие по размеру их порам (до 500 Å) и задерживать коллоидные частицы и макромолекулы. Явление диализа впервые было изучено английским химиком Т. Грэмом в 1862 г. Жидкость, которую подвергают диализу (диализируемый раствор), отделяют от чистого растворителя (диа-

лизирущего раствора) соответствующей мембраной, через которую небольшие молекулы и ионы диффундируют по законам общей диффузии в растворитель и при достаточно частой его смене почти целиком удаляются из диализируемой жидкости.

В качестве полупроницаемых мембран используют естественные (серозные оболочки) и искусственные мембраны (целлофан, купрофан и т. д.). Способность различных веществ проникать через поры этих мембран называется *диализабельностью.*

Существует большое разнообразие приборов для проведения диализа, называемых *диализаторами*, которые работают по описанному выше принципу.

С целью извлечения низкомолекулярных веществ из биологических жидкостей Абель в 1913 г. впервые применил диализ через трубочки коллодия, создав прототип аппарата «искусственная почка». Клинический вариант такого аппарата, пригодного для лечения больных, предложил Кольф в 1943 г., чем обеспечил возможность широкого применения метода гемодиализа в медицинской практике.

Современные диализаторы снабжены высокопроницаемой полисульфоновой мембраной, поэтому эти аппараты можно также использовать для осуществления ультрафильтрации и гемофильтрации. Метод *ультрафильтрации* позволяет одновременно с диализом осуществлять выведение из организма излишней жидкости, что достигается увеличением гидростатического давления на мембрану, например, путем уменьшения диаметра кровоотводящей системы «искусственной почки». При *гемофильтрации* диализирующий раствор не используется, поэтому происходит фильтрация жидкой части крови через полупроницаемую мембрану диализатора. В этом случае осуществляется транспорт через мембрану токсичных веществ среднемолекулярной массы. Во избежание нарушений водно-солевого обмена и возмещения потери жидкой части крови одновременно в вену нужно вводить плазмозамещающие препараты и растворы электролитов в соответствии с показателями лабораторных исследований (*гемодиафильтрация*). Метод ультрафильтрации нашел широкое применение для лечения эндогенной интоксикации при острой печеночно-почечной недостаточности, протекающей с явлениями гипергидратации организма. Метод гемодиафильтрации, совмещающий возможности диализа и фильтрации, применяется для лечения тяжелых отравлений ФОИ, хлорированными углеводородами и другими ядами, обладающими малой и средней молекулярной массой.

С о р б ц и я (от греч. sorbeo — поглощаю) — процесс поглощения молекул газов, паров или растворов поверхностью твердого тела или жидкости. Тело, на поверхности которого происходит сорбция, называют адсорбентом (сорбентом), поглощаемое вещество — адсорбтивом (адсорбатом). Адсорбция веществ из растворов древесным углем открыта русским химиком Т. Е. Ловицем в 1785 г.

В основном наблюдается *физическая адсорбция*, при которой молекулы адсорбата сохраняют свою структуру. При *химической адсорбции* образуется новое химическое соединение на поверхности адсорбента.

Адсорбция происходит под воздействием разнообразных сил: ван-дер-ваальсовых, водородных, ионных, хелатных. Тип образованной связи и ее энергия определяют константу диссоциации всего комплекса. Удельная поверхность адсорбентов очень велика и достигает 1000 $см^2/г$. Степень сорбируемости веществ определяется двумя основными факторами: поляризуемостью и геометрическими характеристиками молекул.

Основной процесс адсорбции в плазме крови определяется силами Ван-дер-Ваальса, которые лишены специфичности. Поэтому наибольшими сорбционными свойствами обладают белки, имеющие большую суммарную поверхность, образованную общей площадью раздела фаз 8200 $мкм^2$ в 1 $мкм^3$ крови.

Различают б и о л о г и ч е с к и е, р а с т и т е л ь н ы е и и с к у с с т в е н н ы е с о р б е н т ы. В процессах биологической сорбции почти исключительная монополия принадлежит альбумину. Среди растительных сорбентов наиболее распространен древесный уголь, впервые использованный в 1914 г. (по идее академика Н. Д. Зелинского) в противогазе. В последние годы для технических и биологических целей создано множество синтетических сорбентов. В медицинской практике широко используются растительные сорбенты серии СКТ-6а, ИГИ и т. д., а также искусственные — СУГС, СКН и т. д. В отличие от диализа и фильтрации при гемосорбции возможно выведение из организма токсичных веществ со средней и крупной молекулярной массой.

Средства антидотной (фармакологической) детоксикации. Эти средства занимают особое место и позволяют непосредственно воздействовать на токсичное вещество или его рецептор и ликвидировать ряд его токсических эффектов. Однако количество эффективных антидотов невелико и они применяются примерно в 5% всех видов острых отравлений.

Большинство указанных выше методов детоксикации применяется для лечения острых отравлений химической этиологии и эндотоксикозов, однако показания и степень их эффективности могут быть различными в зависимости от свойств ядов, вызвавших токсикоз, и характера его клинических проявлений.

Оценка лечебного действия всех без исключения методов искусственной детоксикации производится по динамике специфической для данного токсикоза клинической симптоматики, снижению концентрации ядов в крови, а также при рассчете их клиренса, который показывает, какое число миллилитров крови полностью очищается за 1 мин (мл/мин). Абсолютным показанием к применению методов искусственной детоксикации при острых отравлениях является наличие критического (или необратимого) уровня ядов в крови (см. табл. 3).

В соматогенной фазе отравлений при отсутствии яда в крови показанием для использования методов искусственной детоксикации, кроме определенных клинических данных, служат лабораторные тесты эндотоксикоза — маркеры токсичности, имеющие общий (парамецийное время[1], концентрация средних молекул, лейкоцитарная реакция и т. д.) и специфический (концентрация в крови дофамина, билирубина, креатинина и т. д.) характер.

4.3. МЕТОДЫ УСИЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

4.3.1. Очищение желудочно-кишечного тракта

Возникновение **рвотного рефлекса** при некоторых видах острых отравлений нужно рассматривать как защитную реакцию, направленную на выведение токсичного вещества из организма. Этот процесс естественной детоксикации может быть усилен путем применения рвотных средств, а также промывания желудка через зонд. Все указанные методы применяются в случаях перорального отравления со времен глубокой древности [Абу Али Ибн Сина (Авиценна), ок. 980—1037]. Однако существуют ситуации, когда вводятся ограничения экстренного очищения желудка.

При отравлениях прижигающими жидкостями самопроизвольный или искусственно вызванный рвотный рефлекс опасен, поскольку повторное прохождение кислоты или ще-

[1] Парамецийное время — время выживания парамеций в соответствующей среде (нормальной или при добавлении токсичных веществ).

лочи по пищеводу может усилить его ожог. Существует и другая опасность, которая заключается в увеличении вероятности аспирации прижигающей жидкости и развития тяжелого ожога дыхательных путей. В состоянии токсической комы возможность аспирации желудочного содержимого во время рвоты значительно усиливается.

Этих осложнений можно избежать, используя **зондовый метод промывания желудка**. При коматозных состояниях промывание следует проводить после интубации трахеи, что полностью предотвращает аспирацию рвотных масс. Опасность введения зонда для промывания желудка при отравлениях прижигающими жидкостями значительно преувеличена, использование же этого метода на догоспитальном этапе позволяет уменьшить распространенность химического ожога и снизить летальность при данной патологии. Следует учитывать, что применение раствора гидрокарбоната натрия при отравлениях кислотами недопустимо, так как вызывает острое расширение желудка образующимся углекислым газом, усиление кровотечения и боли.

На практике в ряде случаев от промывания желудка отказываются, ссылаясь на длительный промежуток времени, прошедший с момента принятия яда. Однако при вскрытии в этом случае в кишечнике находят значительное количество яда даже спустя 2—3 сут после отравления, что свидетельствует о неправомерности отказа от промывания желудка. При тяжелых отравлениях наркотическими ядами и фосфорорганическими инсектицидами (ФОИ) рекомендуется повторное промывание желудка через каждые 4—6 ч. Необходимость этой процедуры объясняется повторным поступлением токсичного вещества в желудок из кишечника в результате обратной перистальтики и заброса в желудок желчи, содержащей ряд неметаболизированных веществ (морфин, ноксирон, лепонекс и т. д.).

Промывание желудка особенно важно на догоспитальном этапе, так как приводит к снижению концентрации токсичных веществ в крови.

При тяжелых отравлениях высокотоксичными препаратами (ФОИ, хлорированные углеводороды и т. д.) противопоказаний для экстренного промывания желудка зондовым методом практически не существует, причем его следует повторять через каждые 3—4 ч до полного очищения желудка от ядов, что можно установить с помощью последовательного лабораторно-химического анализа полученной при промывании жидкости. Если при отравлениях

снотворными средствами интубация трахеи на догоспитальном этапе по какой-либо причине невозможна, то во избежание осложнений промывание желудка следует отложить до стацнонара, где доступно выполненне обеих процедур.

При неквалифицированном проведении промывания желудка возможно развитне целого ряда осложнений, особенно у больных в коматозном состоянии с вялымн естественными рефлексами и со сниженным мышечным тонусом пищевода и желудка. Наиболее опасными из них являются: аспирация промывной жидкости; разрывы слизистой оболочкн глоткн, пищевода и желудка; травы языка, осложненные кровотечением и аспирацией кровн. Лучшим способом профилактики этих осложнений, развнвшихся преимущественно у больных, которым промывание желудка проводилось на догоспитальном этапе линейными бригадами скорой помощи (до 3%), является строгое соблюдение правильной методики этой процедуры. До введения зонда необходимо провести туалет полости рта, при повышенном глоточном рефлексе показано введение атропина, а прн бессознательном состоянии необходима предварительная интубация трахеи трубкой с раздувной манжеткой. Недопустимо грубое введение зонда сопротивляющемуся этой процедуре больному, возбужденному действнем яда или окружающей обстановкой. Зонд должен быть предварительно смазан вазелиновым маслом, своими размерами соответствовать физическим данным больного. Во время выполнения всей процедуры средним медицинским персоналом необходимо участне или постоянный контроль врача, ответственного за ее безопасность.

После промывання желудка рекомендуется введение внутрь различных *адсорбнрующнх н слабнтельных средств* для уменьшения всасывания и ускорения пассажа токснчного вещества по желудочно-кишечному тракту. Эффективность нспользования таких слабительных, как сульфат натрия или магния, вызывает сомнение, ибо они действуют недостаточно быстро (через 5—6 ч после введения), чтобы помешать всасыванию значительной части яда. Кроме того, при отравлениях наркотнческими препаратами в связи со значнтельным снижением моторики кишечника слабительные не дают желаемого результата. Более эффективным является применение в качестве слабительного средства вазелинового масла (100—150 мл), которое не всасывается в кишечнике н активно связывает жирорастворимые токсичные вещества, например дихлорэтан.

Таким образом, использование слабительных средств не имеет самостоятельного значения в качестве метода ускоренной детоксикации организма.

Наряду со слабительными средствами в клинической практике используются и другие способы усиления перистальтики кишечника, в частности *очистнтельные клизмы*, *фармакологическая и электрическая стимуляция*. Детоксикационное действие очистительной клизмы также ограничено временем, необходимым для пассажа токсичного вещества из тонкой кишки в толстую. Поэтому раннее применение этого метода в первые часы после отравления обычно эффекта не дает. Для сокращения этого времени рекомендуется использовать фармакологическую стимуляцию кишечника с помощью внутривенного введения 10—15 мл 4% раствора хлорида кальция на 40% растворе глюкозы и 2 мл (10 ЕД) питуитрина внутримышечно (противопоказано при беременности). Наиболее выраженный эффект дает прямая электрическая стимуляция кишечника, осуществляемая с помощью специального аппарата.

Одиако все средства, стимулирующие моторно-эвакуаторную функцию кишечника, часто оказываются малоэффективными вследствие токсической блокады его нейромышечного аппарата при тяжелых отравлениях наркотическими средствами, ФОИ и некоторыми другими ядами.

Наиболее *надежным* способом очищения кишечника от токсичных веществ является его промывание с помощью прямого зондирования и введення специальных растворов — *кишечный лаваж*.

Лечебное действие этого метода заключается в том, что он дает возможность непосредственного очищения тонкой кишки, где при позднем промыванни желудка (через 2—3 ч после отравления) депонируется значительное количество яда, продолжающего поступать в кровь.

Для выполнения кишечного лаважа больному через нос вводят в желудок двухканальный силиконовый зонд (длиной около 2 м) со вставленным в него металлическим мандреном. Затем под контролем гастроскопа этот зонд проводят на расстоянии 30—60 см дистальнее связки Трейтца, после чего мандрен извлекают. Через отверстие перфузнонного канала, расположенного у дистального конца зонда, вводят специальный солевой раствор, идентичный по ионному составу химусу (состав раствора представлен в табл. 8).

Таблица 8. Солевые навески для кишечного лаважа

Наименование солей	Масса, г/10 л раствора
Фосфат натрия однозамещенный NaH_2PO_4	25,0
Хлорид натрия $NaCl$	34,3
Ацетат натрия CH_3COONa	28,78
Хлорид калия KCl	15,4

Навески солей растворяют дистиллированной водой в $^2/_3$ объема, затем добавляют 150 мл 10% раствора хлорида кальция, 50 мл 25% раствора сульфата магния, дистиллированной воды до 10 л. В закрытой посуде раствор может храниться 3—4 дня.

Раствор, подогретый до 40°С, вводят со скоростью около 100 мл/мин. Через 10—20 мин по аспирационному каналу начинают оттекать промывные воды, которые удаляют с помощью электроотсоса, а с ними и кишечное содержимое. Через $^1/_2$—$1^1/_2$ по дренажу из прямой кишки появляется ее содержимое, одновременно отмечается усиление диуреза. В промывных водах, оттекающих по аспирационному каналу зонда и по дренажу из прямой кишки, обнаруживается токсичное вещество.

Для полного очищения кишечника (о чем можно судить по отсутствию токсичного вещества в последних порциях промывных вод) требуется введение 500 мл солевого раствора на 1 кг массы тела больного (всего 25—30 л). Однако уже после перфузии первых 10—15 л отмечается улучшение клинического статуса пациента, связанное со снижением концентрации токсичного вещества в крови.

Процесс детоксикации значительно ускоряется при одновременно проводимом очищении крови методом гемосорбции или гемодиализа.

Кишечный лаваж не оказывает дополнительной нагрузки на сердечно-сосудистую систему, поэтому может с успехом использоваться как при экзотоксическом шоке, так и у пожилых больных с неустойчивой гемодинамикой.

В качестве о с л о ж н е н и й возможно развитие симптомов гипергидратации при бесконтрольном введении жидкости и травмы слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки при грубом манипулировании во время проведения зонда из желудка в кишечник.

Таким образом, кишечный лаваж является наиболее эффективным способом очищения кишечника при острых пероральных отравлениях и его применение в сочетании с методами очищения крови дает наиболее быстрый и стойкий эффект детоксикации.

4.3.2. Метод форсированного диуреза

Форсированный диурез как метод детоксикации основан на применении препаратов, способствующих резкому возрастанию диуреза, и является наиболее распространенным методом консервативного лечения отравлений, когда выведение токсичных веществ осуществляется преимущественно почками.

В 1948 г. датский врач Олссон предложил метод терапии острых отравлений барбитуратами путем внутривенного введения большого количества изотонических растворов хлорида натрия и ртутных диуретиков. Этот метод получил применение в клинической практике с 50-х годов и в настоящее время проводится одновременно с ощелачиванием крови, которое также усиливает выведение барбитуратов из организма.

Лечебный эффект водной нагрузки и ощелачивания крови при тяжелых отравлениях значительно снижается вследствие уменьшения скорости диуреза, вызванного повышенной секрецией антидиуретического гормона, гиповолемией и гипотонией. Требуется дополнительное введение диуретиков, более активных и безопасных, чем ртутные, для того чтобы уменьшить реабсорбцию, т. е. способствовать более быстрому прохождению фильтрата через нефрон и тем самым повысить диурез и элиминацию токсичных веществ из организма. Этим целям лучше всего отвечают осмотические диуретики (мочевина, маннитол, трисамин), клиническое применение которых было начато датским врачом Лассеном в 1960 г. Осмотический диуретик должен распределяться только во внеклеточном секторе, не подвергаться метаболическим превращениям, полностью фильтроваться через базальную мембрану клубочка, не реабсорбироваться в канальцевом аппарате почки.

Маннитол — наилучший, широко применяемый осмотический диуретик. Распространяется только во внеклеточной среде, не подвергается метаболизму, не реабсорбируется канальцами почек. Объем распределения маннитола в организме составляет около 14—16 л. Растворы маннитола не раздражают интиму вен, при попадании под кожу не вы-

зывают некрозов; вводятся внутривенно в виде 15—20% раствора 1,0—1,5 г на 1 кг массы тела. Суточная доза не более 180 г.

Трисамин (3-гидроксиметил-аминометан) полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диуретикам, является также активным буферным средством, повышающим внутри- и внеклеточный pH и ощелачивающим мочу. Однако при попадании под кожу препарат вызывает некроз, а при передозировке — гипогликемию и угнетение дыхательного центра. Вводится внутривенно в виде 3,66% раствора из расчета 1,5 г на 1 кг в сутки.

Мочевина — условный осмотический диуретик, распределяется во всем водном секторе организма путем свободной диффузии, не подвергается метаболизму. Препарат нетоксичен, однако высококонцентрированные растворы его повреждают интиму вен и могут быть причиной флебитов. Длительно хранящиеся растворы дают гемолиз. Применяется в виде 30% раствора в дозе 1,0—1,5 г на 1 кг массы тела больного. При нарушении функции почек введение мочевины может резко повысить содержание азота в организме, поэтому в таких случаях она не применяется.

Фуросемид (лазикс) — сильное диуретическое (салуретическое) средство, действие которого связано с угнетением реабсорбции ионов Na^+ и Cl^-, в меньшей степени — K^+.

Эффективность диуретического действия препарата, применяемого в разовой дозе 100—150 мг, сравнима с действием осмотических диуретиков, однако при повторном его введении возможны более значительные потери электролитов, особенно калия.

Метод форсированного диуреза является достаточно универсальным способом ускоренного удаления из организма различных токсичных веществ, в том числе барбитуратов, морфина, ФОИ, хинина и пахикарпина, дихлорэтана, тяжелых металлов и других препаратов, выводимых из организма почками. Эффективность проводимой диуретической терапии значительно снижается в результате образования прочной связи многих химических веществ, попавших в организм, с белками и липидами крови, как это наблюдается, например, при отравлениях фенотиазинами, либриумом, лепонексом и др.

Форсированный диурез всегда проводится в три этапа: предварительная водная нагрузка, быстрое введение диуретика и заместительная инфузия растворов электролитов.

Рекомендуется следующая методика форсированного диуреза. Предварительно производят компенсацию развиваю-

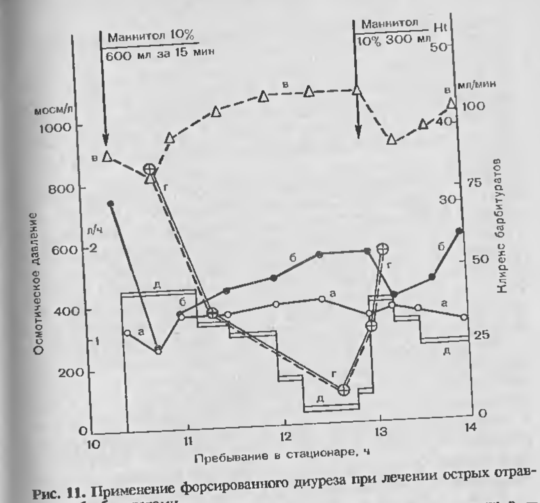


Рис. 11. Применение форсированного диуреза при лечении острых отравлений барбитуратами.

а — осмотическое давление плазмы; б — осмотическое давление мочи; в — гематокрит; г — клиренс барбитуратов; д — скорость диуреза.

щейся при тяжелых отравлениях гиповолемии путем внутривенного введения плазмозамещающих растворов (полиглюкин, гемодез и 5% раствор глюкозы в объеме 1,0—1,5 л). Одновременно определяют концентрацию токсичного вещества в крови и моче, гематокрит и вводят постоянный мочевой катетер для измерения почасового диуреза. Мочевину или маннитол (15—20% раствор) вводят внутривенно струйно в количестве 1,0—1,5 г на 1 кг массы тела больного в течение 10—15 мин, затем — раствор электролитов со скоростью, равной скорости диуреза. Высокий диуретический эффект (500—800 мл/ч) сохраняется в течение 3—4 ч, после чего осмотическое равновесие восстанавливается. При необходимости весь цикл повторяют (рис. 11). Особенность метода состоит в том, что при использовании обычной дозы диуретиков достигается бóльшая скорость диуреза (до 20—30 мл/мин) за счет более интенсивного введения жидкости

в период наивысшей концентрации лекарственного вещества в крови. Сочетанное применение осмотических диуретиков с салуретиками (фуросемид) дает дополнительную возможность увеличить диуретический эффект в $1^{1}/_{2}$ раза, однако высокая скорость и большой объем форсированного диуреза, достигающего 10—20 л/сут, таят в себе потенциальную опасность быстрого вымывания из организма электролитов плазмы.

Для коррекции возможных нарушений солевого баланса вводят раствор электролитов, концентрация которых несколько больше, чем в моче, с учетом того, что часть водной нагрузки создается плазмозамещающими растворами. Оптимальный вариант такого раствора: хлорида калия — 13,5 ммоль/л и хлорида натрия — 120 ммоль/л с последующим контролем и дополнительной коррекцией при необходимости. Кроме того, на каждые 10 л выведенной мочи требуется введение 10 мл 10% раствора хлорида кальция.

Метод форсированного диуреза иногда называют промыванием крови, и поэтому связанная с ним водно-электролитная нагрузка выдвигает повышенные требования к сердечно-сосудистой системе и почкам. Строгий учет введенной и выделенной жидкости, определение гематокрита и центрального венозного давления позволяют легко контролировать водный баланс организма в процессе лечения, несмотря на высокую скорость диуреза.

О с л о ж н е н и я м е т о д а ф о р с и р о в а н н о г о д и у р е з а (гипергидратация, гипокалиемия, гипохлоремия) связаны только с нарушением техники его применения. Во избежание тромбофлебита в месте введения растворов рекомендуется использование подключичной вены. При длительном применении осмотических диуретиков (свыше 3 сут) возможно развитие осмотического нефроза и острой почечной недостаточности. Поэтому длительность форсированного диуреза обычно ограничивают этими сроками, а осмотические диуретики комбинируют с салуретиками.

Метод форсированного диуреза противопоказан при интоксикациях, осложненных острой сердечно-сосудистой недостаточностью (стойкий коллапс, нарушение кровообращения II—III стадии), а также при нарушениях функции почек (олигурия, азотемия, повышение содержания креатинина крови более 221 ммоль/л, что связано с низким объемом фильтрации. У больных старше 50 лет эффективность метода форсированного диуреза по той же причине заметно снижена.

4.3.3. Лечебная гипервентиляция

К методам усиления естественных процессов детоксикации организма относится лечебная гипервентиляция, которая может быть обеспечена ингаляцией карбогена или подключением больного к аппарату искусственного дыхания, позволяющему повысить минутный объем дыхания (МОД) в $1^{1}/_{2}$—2 раза. Этот метод считается особенно эффективным при острых отравлениях токсичными веществами, которые в значительной степени удаляются из организма легкими.

Эффективность этого метода детоксикации при острых отравлениях сероуглеродом (до 70% его выделяется через легкие), хлорированными углеводородами, угарным газом доказана в клинических условиях. Однако длительная гипервентиляция приводит к развитию нарушений газового состава крови (гипокапния) и кислотно-основного состояния (дыхательный алкалоз). Поэтому под контролем указанных параметров проводится прерывистая гипервентиляция (по 15—20 мин) повторно через 1—2 ч в течение всей токсикогенной фазы отравления.

4.3.4. Регуляция ферментативной активности

Биотрансформация токсичных веществ является одним из важнейших путей естественной детоксикации организма. При этом возможно повышение активности индукции ферментов, главным образом в микросомах печени, ответственных за метаболизм токсичных соединений, или снижение активности этих ферментов, т. е. ингибиция, влекущее за собой замедление метаболизма. В клинической практике используются препараты-индукторы или ингибиторы ферментов, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков с целью снижения их токсического действия.

Индукторы могут применяться при отравлении веществами, ближайшие метаболиты которых отличаются значительно меньшей токсичностью, чем нативное вещество.

Ингибиторы можно использовать при отравлении такими соединениями, биотрансформация которых протекают по типу «летального синтеза», т. е. с образованием более токсичных метаболитов.

В настоящее время известно более двухсот веществ, способных влиять на активность микросомальных ферментов печени (Р-450).

Наиболее изученными индукторами являются барбитураты, в частности фенобарбитал или бензонал и специаль-

ный венгерский препарат — зиксорин. Под влиянием этих препаратов в митохондриях печени увеличивается уровень и активность цитохрома Р-450, что обусловлено стимуляцией процессов их синтеза. Поэтому лечебное действие проявляется не сразу, а спустя 1,5—2 сут, что значительно ограничивает возможности их применения только теми видами острых отравлений, токсикогенная фаза которых развивается медленно и протекает более длительно, чем указанные выше сроки. Клиническое применение индукторов ферментативной активности показано при отравлениях (передозировке) стероидными гормонами, антикоагулянтами кумаринового ряда, контрацептивными средствами стероидной структуры, анальгетиками типа антипирина, сульфаниламидами, противоопухолевыми препаратами (цитостатиками), витамином D, а также некоторыми инсектицидами (особенно при подостром отравлении) из группы карбаминовой кислоты (диоксикарб, пиримор, севин, фурадан) и фосфорорганическими соединениями (актеллик, валексон, хлорофос). Положительное действие фенобарбитала при остром и подостром отравлении хлорофосом, вероятно, обусловлено тем, что скорость биотрансформации (летального синтеза) хлорофоса в более токсичный равна или меньше скорости разрушения образовавшегося метаболита.

Известно лечебное действие индукторов при острой печеночной недостаточности, развивающейся в соматогенной фазе различных отравлений, что связано с индуцированием ферментов, катализирующих метаболизм билирубина.

Дозы применяемых в клинике индукторов ферментативной активности составляют: для зиксорина — по 50—100 мг на 1 кг массы тела 4 раза в день, для бензонала — по 20 мг/кг 3 раза в день, для фенобарбитала — по 4 мг/кг 4 раза в день внутрь. Недостатком фенобарбитала является присущий ему снотворный эффект.

В качестве ингибиторов ферментативной активности предложены многие лекарственные препараты, в частности ниаламид (ингибитор моноаминоксидазы), левомицетин, тетурам и т. д. Однако их клиническая эффективность при отравлении веществами, претерпевающими в организме летальный синтез, ограничена, так как ингибирующее действие развивается на 3—4-е сутки, когда токсикогенная фаза большинства отравлений уже на исходе. Имеются рекомендации по применению больших доз левомицетина (2—10 г в сутки внутрь) при отравлении дихлорэтаном и бледной поганкой.

4.3.5. Лечебная гипер- и гипотермия

Согревание тела или его частей с лечебной целью применялось еще в глубокой древности, однако разработка научного обоснования этого метода при острых токсикозах еще далека от завершения. Повышение температуры тела как защитная реакция организма против чужеродных антигенов нашло свое патофизиологическое обоснование для использования в качестве метода пиротерапии различных заболеваний. При острых отравлениях в патогенезе гипертермического синдрома привлекает внимание наблюдающееся при нем выраженное повышение обмена между кровью, межклеточной и внутриклеточной жидкостью. При полном распределении токсических веществ в организме создаются сложности для их выведения из тканей, где некоторые из них имеют возможность депонироваться. В этих случаях в целях усиления детоксикации возможно использование пиротерапии одновременно с форсированным диурезом и ощелачиванием крови.

В клинических условиях этот метод в сочетании с гемосорбцией уже начал применяться для лечения эндотоксикозов при тяжелом абстинентном синдроме и шизофрении. В качестве пирогенного средства используется пирогенал или известная гипертермическая реакция на гемосорбент.

Искусственное охлаждение тела с целью снижения интенсивности метаболических процессов и повышения устойчивости к гипоксии находит более широкое применение как метод симптоматической терапии острых отравлений при токсическом отеке мозга, вызванном отравлением наркотическими ядами. С точки зрения возможностей детоксикации организма искусственная гипотермия изучена мало, хотя есть определенные перспективы использования ее антигипоксических свойств при тяжелом экзотоксическом шоке, а также в целях замедления летального синтеза при отравлениях метиловым спиртом, этиленгликолем, хлорированными углеводородами.

4.3.6. Гипербарическая оксигенация

Метод *гипербарической оксигенации (ГБО)* нашел широкое применение для лечения острых экзогенных отравлений, поскольку при этой патологии встречаются все основные типы и формы гипоксии.

При определении показаний к проведению ГБО первостепенное значение имеет стадия отравления. В токсикогенной стадии, когда токсичное вещество циркулирует в крови, ГБО может служить методом усиления естественных процессов детоксикации, но только в тех случаях, когда биотрансформация ядов происходит по типу окисления при непосредственном участии кислорода без образования более токсичных метаболитов (монооксид углерода, метгемоглобинобразующие вещества). Напротив, ГБО противопоказана в токсикогенной стадии отравлений ядами, биотрансформация которых протекает по типу окисления с летальным синтезом, что приводит к образованию более токсичных метаболитов (карбофос, этиленгликоль и т. д.).

Таково общее правило, основанное на теории биотранс-

формации токсичных веществ в организме, которое имеет ряд исключений, касающихся случаев, когда опасность гипоксии представляется более реальной, чем отравляющее воздействие токсичных метаболитов.

Рекомендуется два вида гипербарических систем: одноместная кислородная барокамера ОКА-МТ, рассчитанная на 1 ата, и одноместная барокамера БЛ-3 (конструкции ВНИИИМТ) на 3 ата. Практически можно пользоваться любой установкой, предназначенной для медицинских целей.

Перед началом сеанса рекомендуется сделать рентгенографию грудной клетки, определить показатели КОС, записать исходные ЭЭГ и ЭКГ, которые повторяют после сеанса. Учитывая обычно тяжелое состояние больных с отравлениями, компрессию и декомпрессию в барокамере проводят медленно (в течение 15—20 мин) с изменением давления, со скоростью 0,1 ата/мин. Продолжительность пребывания больного под лечебным давлением (1,0—2,5 ата) — 40—50 мин.

Клиническая эффективность ГБО как метода детоксикации наиболее ярко проявляется при раннем его применении для стимуляции процесса биотрансформации карбоксигемоглобина при отравлении угарным газом, мет- и сульфгемоглобина — при отравлении нитритами, нитратами и их производными. Одновременно происходит повышение насыщения кислородом плазмы крови и стимуляция его тканевого метаболизма, что носит характер патогенетической терапии.

Относительным противопоказанием к использованию ГБО при этих отравлениях является крайняя тяжесть состояния больных, связанная с развитием декомпенсированной формы экзотоксического шока, требующего проведения реанимационных мероприятий для коррекции основных показателей гемодинамики.

Результаты применения ГБО при отдельных видах острых отравлений представлены в разделе частной токсикологии.

4.4. ИСКУССТВЕННАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ

4.4.1. Методы разведения крови (инфузионная терапия)

Разведение крови (гемодилюция) для снижения концентрации в ней токсичных веществ давно применяется в практической медицине. Этой цели служат водная нагрузка (обильное питье) и парентеральное введение водно-электролитных и плазмозамещающих растворов. Последние особенно ценны при острых отравлениях, поскольку позволяют одновременно с гемодилюцией восстановить объем циркулирующей крови и создать условия для эффективной стимуляции диуреза.

Среди *плазмозамещающих препаратов* наиболее выраженными детоксикационными свойствами обладают р а с т в о р ы с у х о й п л а з м ы или а л ь б у м и н а, а также полимера глюкозы — декстрана, который может иметь различную степень полимеризации и соответственно различную молекулярную массу. Растворы декстрана с относительной молекулярной массой около 60 000 (п о л и г л ю к и н) используются в качестве гемодинамических средств, а с меньшей относительной молекулярной массой 30 000—40 000 (р е о п о л и г л ю к и н) как детоксикационное средство. Оно способствует восстановлению кровотока в капиллярах, уменьшает агрегацию форменных элементов крови, усиливает процесс перемещения жидкостей из тканей в кровеносное русло и, выделяясь через почки, усиливает диурез. Кроме реополиглюкина, к препаратам этой группы относятся: г е м о д е з — водно-солевой раствор, содержащий 6% низкомолекулярного поливинилпирролидона (относительная молекулярная масса около 12 500) и ионы натрия, калия, кальция, магния и хлора; п о л и д е з — 3% раствор поливинилового низкомолекулярного спирта (относительная молекулярная масса около 10 000) в изотоническом (0,9%) растворе хлорида натрия; ж е л а т и н о л ь — коллоидный 8% раствор пищевого желатина в изотоническом растворе хлорида натрия. Он содержит ряд аминокислот (глицин, метионин, цистин и др.). Относительная молекулярная масса составляет 20 000. Следует помнить, что вследствие содержания в своем составе аминокислот препарат противопоказан при токсической нефропатии.

Количество применяемых препаратов зависит от тяжести отравления и непосредственных целей их применения. Для детоксикации вводят внутривенно капельно 400—1000 мл в сутки, при явлениях экзотоксического шока — до 2000 мл. Длительное применение препаратов декстрана (более 3 сут подряд) опасно вследствие возможного развития осмотического нефроза.

Оценка эффективности инфузионной терапии как метода искусственной детоксикации затруднена, так как она редко применяется отдельно от других методов. Обычно инфузионная терапия служит основой для последующего использования форсированного диуреза, методов диализа или сор-

бции, поэтому непосредственным критерием ее лечебного действия является улучшение гемодинамических показателей (АД, УОК, МОК, ЦВД) и КОС.

4.4.2. Операция замещения крови

Операция замещения крови (ОЗК) при острых отравлениях стала широко применяться с 40-х годов по инициативе профессора О. С. Глозмана (Алма-Ата) и явилась первым методом активной искусственной детоксикации в клинической практике. Установлено, что для полного замещения крови реципиента кровью донора необходимо 10—15 л крови, т. е. количество, в 2—3 раза превышающее объем циркулирующей крови, так как часть перелитой крови постоянно удаляется из организма при одновременно проводимом кровопускании. Однако, учитывая трудности в получении необходимого для операции большого количества крови и опасности иммунологического конфликта, в клинической практике ОЗК используется в гораздо меньших объемах (1500—2500 мл). При распределении токсичного вещества во внеклеточном секторе организма (14 л) ОЗК, проведенная в таком объеме, сможет удалить не более 10—15% яда, а при его распределении во всем водном секторе (42 л) — не более 5—7%.

Для ОЗК используется одногруппная, резус-совместимая донорская или трупная (фибринолизная) кровь различных сроков хранения в установленных инструкцией пределах. Применение трупной крови обосновано многолетним опытом Института им. Н. В. Склифосовского по переливанию этой крови в целях неотложной медицинской помощи. В клинике ОЗК проводилась у больных с тяжелыми отравлениями токсичными веществами более 30 наименований. Операцию осуществляют одномоментно непрерывно-струйным методом с использованием вено-венозных или вено-артериальных путей посредством катетеризации сосудов. Перед операцией проводят гемодилюцию с использованием 300 мл 5% раствора глюкозы и плазмозамещающих растворов (полиглюкин или гемодез 400 мл) для снижения гематокрита до 30—35%.

С целью выведения крови у пострадавшего производят веносекцию большой поверхности вены бедра, в которую центрипетально на 25—30 см вводят сосудистый катетер. Донорскую кровь переливают под небольшим давлением из аппарата Боброва через катетер в одну из кубитальных вен. Необходимо соблюдать строгое соответствие количества

вводимой и выводимой крови. Скорость замещения обычно не превышает 40—50 мл/мин. Для предупреждения тромбирования катетеров вводят 5000 ЕД гепарина. При использовании донорской крови, содержащей нитрат натрия, внутримышечно вводят 10% раствор глюконата кальция по 10 мл на каждый литр переливаемой крови.

Эффективность ОЗК оценивается по клиническим данным и на основании результатов химико-токсикологических исследований, проводимых в динамике. Клиренс токсичных веществ при ОЗК эквивалентен скорости обмена крови, однако длительность операции и, следовательно, общее количество выделенного яда строго ограничены объемом реально замещенной крови.

В эксперименте разработаны и неоднократно применялись в клинической практике две оригинальные методики операции ОЗК. Первая называется п е р е к р е с т н ы м к р о в о о б р а щ е н и е м, когда артерия и вена донора с помощью катетеров соединяются соответственно с веной и артерией реципиента на $1^1/_2$—3 ч в виде повторных сеансов с интервалами 8—12 ч (объем перфузии достигает 25—40 л крови). Таким образом создается сдвоенный круг кровообращения и организм донора попадает в пространство распределения токсичного вещества, вызвавшего отравление реципиента. Все пути естественной детоксикации донора оказываются подключенными к реципиенту, что приводит к значительному сокращению токсикогенной стадии отравления. Однако при этом у донора также развивается острое отравление и это является труднопреодолимым препятствием морально-этического и правового характера к применению этой методики в клинической практике.

Вторая методика — т о т а л ь н о е з а м е щ е н и е к р о в и — связана с возможностью использования аппарата искусственного кровообращения (АИК) для одномоментного забора всей крови больного, находящегося в состоянии глубокой гипотермии, с последующим ее замещением растворами электролитов и донорской кровью. Проведение этой операции возможно только в условиях специализированного отделения кардиохирургического профиля.

Целесообразно выделение абсолютных показаний к операции ОЗК, когда она оценивается как патогенетическое лечение и имеет преимущества перед другими методами, и относительных показаний, которые могут быть продиктованы конкретными условиями при невозможности использования более эффективных методов искусственной детоксикации (гемодиализ, перитонеальный диализ и т. д.).

А б с о л ю т н ы м п о к а з а н и е м к ОЗК являются отравления веществами, обладающими непосредственным токсическим воздействием на кровь, вызывающими тяжелую метгемоглобинемию (более 50—60% общего гемоглобина), нарастающий массивный гемолиз (при концентрации свободного гемоглобина более 10 г/л) и снижение холинэстеразной активности крови до 10—15%. Существенным пре-

имуществом ОЗК является сравнительная простота этого метода, который не требует специальной аппаратуры, и возможность его применения в условиях любого стационара.

П р о т и в о п о к а з а н и е м к применению ОЗК являются выраженные гемодинамические нарушения (коллапс, отек легких), а также осложненные пороки сердца, тромбофлебиты глубоких вен конечностей.

О с л о ж н е н и я м и О З К являются временная гипотония, посттрансфузионные реакции и умеренная анемия в послеоперационном периоде. Осложнения в процессе проведения ОЗК во многом определяются клиническим состоянием больных к моменту операции. Большинство больных, у которых до операции не было выраженных гемодинамических расстройств, переносят ее удовлетворительно. При технически правильно проведенной операции уровень артериального давления остается стабильным или меняется в незначительных пределах. Технические погрешности в операции (диспропорции в объеме вводимой и выводимой крови) приводят к временным колебаниям АД в пределах 15—20 мм рт. ст. и легко корригируются при восстановлении нарушенного равновесия. Тяжелые гемодинамические нарушения (коллапс, отек легких) отмечаются во время ОЗК у больных с отравлениями на фоне экзотоксического шока.

Посттрансфузионные реакции (озноб, уртикарная сыпь, повышение температуры) чаще наблюдаются при переливании крови длительных сроков хранения (более 10 дней), использование которой с целью ОЗК противопоказано.

Одной из вероятных причин развития анемии после ОЗК является синдром «гомологичной крови», который носит иммунобиологический характер (реакция отторжения) и связан с массивной трансфузией крови от различных доноров.

4.4.3. Детоксикационный плазмаферез

Метод обменного плазмафереза проводится с целью удаления токсичных веществ, находящихся в плазме крови. Различные методики плазмафереза включают в себя получение плазмы крови больного и ее замещение плазмозамещающими растворами (сухой плазмы, альбумина; полиглюкином, гемодезом и т. д.) или возвращение в организм больного полученной плазмы после ее очищения различными способами искусственной детоксикации (диализ, фильтрация, сорбция). Последнее в настоящее время считается более предпочтительным, поскольку дает возмож-

ность избежать значительной потери белков, ферментов, витаминов и других биологически важных ингредиентов плазмы больного, неизбежной при обменном плазмаферезе. В любом случае п е р в ы м э т а п о м плазмафереза является сепарация плазмы с помощью центрифуги, в т о р ы м э т а п о м — возвращение форменных элементов крови в организм больного, т р е т ь и м э т а п о м — переливание больному плазмозамещающих растворов или очищенной плазмы. При использовании специальных аппаратов для плазмафереза (например, «Celltrifuge» фирмы «Amicon», США) второй и третий этапы могут быть совмещены, а плазма больного перед переливанием перфузируется через диализатор аппарата «искусственная почка» или колонку-детоксикатор с сорбентом.

Детоксикационный эффект плазмафереза зависит от объема очищаемой плазмы, который должен составлять не менее 1,0—1,5 объема циркулирующей плазмы больного. Кроме того, определенное значение имеет достаточно высокая скорость детоксикации, во многом определяющая клиренс токсичных веществ.

Учитывая эти обстоятельства, приходится констатировать, что метод обменного плазмафереза, проводимый ручным способом с помощью центрифуги и плазмозамещающих средств, не может конкурировать по своей эффективности с современными методиками плазмосорбции или плазмодиализа. В этом отношении плазмаферез даже уступает ОЗК, поскольку многие токсичные вещества (мышьяк, нейролептики и т. д.) могут сорбироваться на поверхности эритроцитов и возвращаться в организм после сепарации крови.

К достоинствам обменного плазмафереза следует отнести его широкую доступность и гораздо меньшую опасность иммунологических конфликтов, чем при операции ОЗК, а также отсутствие отрицательного воздействия на гемодинамические показатели больного.

П о к а з а н и е м к использованию метода обменного плазмафереза служат явления эндотоксикоза при острой печеночно-почечной недостаточности токсической этиологии, развивающиеся обычно в соматогенной фазе острых отравлений гепато- и нефротоксическими ядами, при отсутствии возможностей проведения других более эффективных методов искусственной детоксикации. В токсикогенной фазе острых отравлений эффективность обменного плазмафереза, по экспериментальным и клиническим данным, примерно соответствует ОЗК и намного уступает другим способам искусственной детоксикации.

4.4.4. Детоксикационная лимфорея

Одним из новых способов искусственной детоксикации организма, введенных в клиническую практику, является возможность выведения из организма значительного количества лимфы с последующим возмещением потери внеклеточной жидкости (*детоксикационная лимфорея*). Экспериментальными исследованиями доказано, что концентрация токсичных веществ в лимфе и плазме крови примерно одинакова. Лимфу удаляют с помощью катетеризации грудного лимфатического протока на шее (лимфодренаж). Потери лимфы, достигающие в некоторых случаях 3—5 л в сутки, возмещают с помощью внутривенного введения соответствующего количества плазмозамещающих растворов. Однако применение этого метода при отравлениях снотворными препаратами не имеет никаких преимуществ по сравнению с другими способами ускоренной детоксикации организма (форсированный диурез, гемодиализ и т. д.), поскольку в сравнительно небольшом количестве полученной за сутки лимфы (1000—2700 мл) удаляется не более 5—7% токсичных веществ, растворенных в общем объеме жидкости организма (42 л), что примерно соответствует скорости его естественной детоксикации. Более интенсивного оттока лимфы обычно добиться не удается из-за неустойчивости гемодинамических показателей, низкого уровня центрального венозного давления и явлений сердечно-сосудистой недостаточности. Кроме того, замещение более 1 л лимфы отрицательно сказывается на биохимическом составе крови вследствие неизбежных потерь растворенных в лимфе биологически важных веществ примерно в той же мере, что и при обменном плазмаферезе. Поэтому для предотвращения потери белков, липидов, электролитов, лимфоцитов и т. д. используется возможность обратного введения в организм лимфы, очищенной от токсичных веществ с помощью диализа аппаратом «искусственная почка» или методом лимфосорбции.

Таким образом, клиническая эффективность метода детоксикационной лимфореи ограничивается небольшим объемом лимфы, выводимой из организма. Этот метод не имеет самостоятельного клинического значения для экстренной детоксикации в токсикогенной фазе экзогенных отравлений, но может быть использован в сочетании с другими методами в соматогенной фазе, особенно при возможности обеспечения лимфодиализа или лимфосорбции для лечения печеночно-почечной недостаточности и других эндотоксикозов.

В этих случаях с целью увеличения лимфообразования и лимфооттока при низкой скорости выделения лимфы (менее 0,3 мл/мин) рекомендуется внутривенное капельное введение 500 мл изотонического раствора хлорида натрия, 400 мл 5% раствора глюкозы, 450 мл гемодеза или полиглюкина, 450 мл 10% раствора маннитола, 0,5 мл 1% раствора лобелина или 0,15% раствора унитиола, а также 3 ЕД питуитрина с последующим внутривенным введением 10% раствора хлорида натрия. Оптимальным детоксицирующим действием обладает лимфорея в объеме 2000—3000 мл/сут.

Активация дренирующей функции лимфатической системы увеличивает выведение токсичных веществ из тканей, что помогает компенсировать вызванные отравлением метаболические нарушения в организме. При этом указанное выше детоксикационное действие водно-электролитной нагрузки как фактора, стимулирующего лимфообразование, проявляется независимо от искусственно создаваемого лимфодренажа, однако эффективность его будет значительно меньше. Кроме того, при существующем сбросе лимфы в кровеносную систему неконтролируемая водно-электролитная нагрузка может сыграть отрицательную роль при сниженной фильтрации в почках и вызвать опасную гипергидратацию тканей, особенно легочной.

Во избежание этих осложнений предложен с п о с о б и з о л и р о в а н н о й п е р ф у з и и л и м ф а т и ч е с к о й с и с т е м ы с помощью введения в периферические лимфатические сосуды (обычно на стопе) 200—400 мл белковых препаратов (раствор альбумина или гемодез) с маннитолом (100 мл 10% раствора) в течение суток с объемной скоростью не более 0,3 мл/мин, что приводит к увеличению оттока лимфы через лимфодренаж (без заметного ее сброса в кровеносную систему). Изучение концентрации токсичных веществ в лимфе при тяжелых эндотоксикозах показало, что в 1-е сутки лимфореи эта концентрация слишком велика и лимфа не может быть очищена в достаточной мере для реинфузии, которую рекомендуется проводить позже, начиная со 2—3-го дня после дренирования грудного лимфатического протока.

4.4.5. Операция раннего гемодиализа

Гемодиализ, проводимый в ранней токсикогенной фазе острых отравлений с целью выведения из организма токсичных веществ, вызвавших эти отравления, получил название *раннего гемодиализа*.

Эффективность раннего гемодиализа обусловлена прежде всего способностью токсичного вещества к свободному прохождению из крови через поры полупроницаемой мембраны диализатора в диализирующую жидкость. Для этого токсичное вещество должно удовлетворять условиям, определяющим его диализабельность.

В клинической практике в настоящее время ранний гемодиализ применяется при тяжелых отравлениях барбитуратами, соединениями тяжелых металлов и мышьяка, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, ФОИ, хинином и рядом других веществ, имеющих меньшее практическое значение. При этом наблюдается значительное снижение концентрации токсичных веществ в крови, превосходящее таковое при консервативной терапии, и улучшение клинического состояния больных. В результате этого удается предотвратить развитие тяжелых осложнений со стороны жизненно важных систем и органов, являющихся наиболее частой причиной летальных исходов в соматогенной фазе отравлений.

Общепринятыми показателями эффективности раннего гемодиализа при лечении острых отравлений являются следующие: 1) степень и скорость снижения концентрации токсичного вещества в крови; 2) количественное определение токсичного вещества в диализирующем растворе; 3) расчет клиренса по формуле:

$$K = \frac{C_б \cdot V}{T \cdot C_к},$$

где K — клиренс, мл/мин; $C_б$ — концентрация яда в диализирующем растворе, мг/л; V — объем диализирующей жидкости, мл; T — время гемодиализа, мин; $C_к$ — концентрация токсичного вещества в крови, мг/л.

Для аппаратов, где диализирующий раствор сливается (без бака), пользуются другой формулой:

$$K = \frac{C_{вх} - C_{вых}}{C_{вх}} \cdot S,$$

где $C_{вх}$ — концентрация яда в крови на входе в диализатор, мг/л; $C_{вых}$ — на выходе из диализатора, мг/л; S — скорость слива диализирующего раствора, мл/мин.

Эти показатели обусловлены не только свойствами диализируемых токсичных веществ, но и конструктивными особенностями различных моделей аппарата «искусственная

почка». Так, при использовании отечественных аппаратов марки АИП-553 и АИП-140 клиренс барбитуратов составляет от 15 мл/мин для нембутала до 35 мл/мин для веронала, клиренс дихлорэтана — около 40 мл/мин, метилового спирта — около 150 мл/мин. При применении современных диализаторов («Hemoflow» и др.) клиренс увеличивается на 30%.

Эффективность раннего гемодиализа во многом определяется возможностью его использования в качестве экстренного мероприятия неотложной помощи. Поэтому рекомендуется иметь в операционной заранее собранный аппарат «искусственная почка», постоянно готовый к работе. Подключение аппарата у больных с острыми отравлениями производится способом артерия — вена с помощью предварительно вшитого артериовенозного шунта в нижней трети одного из предплечий.

Противопоказанием к проведению операции раннего гемодиализа с помощью указанного выше аппарата «искусственная почка» является стойкое падение АД ниже 80—90 мм рт. ст.

В клинической практике операция раннего гемодиализа получила наиболее широкое применение при отравлениях барбитуратами: за 1 ч гемодиализа из организма выводится столько же барбитуратов, сколько самостоятельно выделяется с мочой за 25—30 ч.

В процессе гемодиализа формируется определенная зависимость между динамикой клинических данных и концентраций ядов в крови:

1) *положительная клиническая динамика, которая сопровождается выраженным снижением концентрации ядов в крови.* В таких случаях клиническое улучшение, безусловно, связано со степенью очищения организма от ядов. Необходимым условием высокой степени очищения является раннее применение гемодиализа в течение первых 2—3 ч с момента отравления, когда еще не закончено распределение всей дозы принятого яда по рецепторам токсичности;

2) *положительная клиническая динамика, которая не сопровождается параллельным снижением концентрации ядов в крови.* У некоторых больных этой группы через 1—5 ч после окончания гемодиализа наблюдается некоторое ухудшение клинического состояния и параллельно отмечается небольшое повышение концентрации ядов в крови. Это связано с продолжающимся всасыванием этих ядов из желудочно-кишечного тракта или уравниванием их концент-

рации в крови с концентрацией в тканях организма. В этих случаях показано повторное проведение гемодиализа до полного выведения ядов из организма или значительного улучшения состояния больного. Подобная ситуация создается при более позднем применении гемодиализа (через 4—6 ч после отравления);

3) *заметное снижение концентрации ядов в крови, которое не сопровождается выраженной положительной клинической динамикой.* Это объясняется глубоким поражением ЦНС, развивающимся в результате предшествующего гемодиализу длительного коматозного состояния (например, при отравлениях барбитуратами или наркотическими веществами), которое вызывает отек мозга и его прижизненную гибель. Такие осложнения возникают при использовании гемодиализа спустя 20 ч и более после отравления.

Применение гемодиализа в 1-е сутки после отравления приводит к выздоровлению 70% больных, а в более поздние сроки — только 25%. При отравлениях фенотиазинами и бензодиазепинами (либриум) гемодиализ малоэффективен вследствие крайне слабой диализируемости препаратов. Повышение клиренса этих веществ возможно только в случае использования методов гемофильтрации или гемодиафильтрации.

В последнее время получены убедительные данные об эффективности раннего гемодиализа — в первые 4—6 ч острого отравления ФОИ. Например, клиренс карбофоса составляет около 35 мл/мин, хлорофоса — 48 мл/мин, метафоса — 30 мл/мин. Гемодиализ дает значительный лечебный эффект и при более позднем его применении (на 2—3-и сутки) при низкой активности холинэстераз. Это связано с возможностью выведения из организма метаболитов ФОИ, которые не могут быть обнаружены в крови вследствие недостатков существующей методики газохроматографического анализа.

Кроме перечисленных выше видов острых отравлений, операция раннего гемодиализа рекомендуется при отравлениях другими токсичными веществами и лекарственными средствами: суррогатами алкоголя, изониазидом, салицилатами, сульфаниламидами, соединениями тяжелых металлов, мышьяка, лития, магния и т. д. Список диализируемых химических препаратов продолжает расширяться по мере накопления экспериментальных и клинических данных, усовершенствования конструкции аппаратов для диализа.

4.4.6. Перитонеальный диализ

Среди многих методов внепочечного очищения организма перитонеальный диализ считается наиболее простым и общедоступным.

Еще в 1924 г. Гантер доказал возможность удаления токсичных веществ из крови при промывании брюшной полости, и вскоре этот метод был применен в клинике. Однако опасность развития перитонита, отмеченная многими исследователями, долго препятствовала широкому распространению этого метода детоксикации организма. Лишь с 50-х годов благодаря началу использования антибиотиков перитонеальный диализ стал применяться в клинической практике, и в настоящее время он является одним из основных хирургических методов искусственного очищения организма при ряде острых экзогенных отравлений.

Существует два вида перитонеального диализа: непрерывный и прерывистый. Механизмы диффузионного обмена в обоих методах одинаковые, а отличаются они только техникой исполнения. *Непрерывный диализ* проводится через два катетера, введенных в брюшную полость: через один катетер жидкость вводится, а через другой — выводится. *Прерывистый метод* заключается в периодическом заполнении брюшной полости специальным раствором объемом около 2 л, который после экспозиции удаляется. Диализ основан на том, что брюшина имеет достаточно большую площадь поверхности (порядка 20 000 см^2), представляющей собой полупроницаемую мембрану.

Наибольший клиренс токсичных веществ достигается в гипертонических диализирующих растворах (350—850 мосм/л) вследствие создаваемой ими ультрафильтрации с направлением жидкостного потока (5—15 мл/мин) в сторону брюшной полости («осмотическая ловушка»). По гистологическим данным указанные гипертонические растворы не приводят к гидропии брюшины и не нарушают проходящие в ней процессы микроциркуляции.

При отравлении барбитуратами и другими токсичными веществами, обладающими свойствами кислот, оптимальным является гипертонический диализирующий раствор (350—850 мосм/л) с щелочным pH 7,5—8,4 («ионная ловушка»). Оптимальными растворами для выведения из организма аминазина и других токсичных веществ, обладающих свойствами слабого основания, являются диализирующие растворы с повышенным осмотическим давлением (350—750 мосм/л) при слабокислом pH (7,1—7,25), что также создает эффект «ионной ловушки».

При добавлении в диализирующий раствор альбумина

клиренс барбитуратов и аминазина повышается пропорционально коэффициентам связывания этих веществ с белками крови. Это происходит за счет образования крупномолекулярных протеиновых комплексов. Эффект подобной «молекулярной ловушки» создается при введении в брюшную полость масляных растворов, связывающих жирорастворимые яды (липидный диализ).

Установлено, что снижение артериального давления не влияет на клиренс токсичных веществ в процессе операции. Этот факт значительно расширяет возможности применения перитонеального диализа и обеспечивает ему значительные преимущества перед другими методами детоксикации.

В клинической практике операция перитонеального диализа проводится как экстренное дезинтоксикационное мероприятие при любом виде острых экзогенных отравлений, если получено достоверное лабораторное подтверждение наличия токсической концентрации химического вещества в организме больного. П р о т и в о п о к а з а н и е м к перитонеальному диализу являются выраженный спаечный процесс в брюшной полости и поздние сроки беременности. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся развитием экзотоксического шока (что исключает возможность применения форсированного диуреза, гемодиализа и операции детоксикационной гемосорбции), перитонеальный диализ является практически единственным методом активного выведения токсичного вещества из организма.

Методика операции несложна: после нижнесрединной лапаротомии в переднюю брюшную стенку вшивают специальную резиновую фистулу с раздувной фиксирующей манжеткой. Через фистулу в брюшную полость в направлении малого таза вводят специальный перфорированный резиновый или полиэтиленовый катетер, наружный конец которого герметически соединяют с системой аппарата для перитонеального диализа, состоящей из металлической стойки, 2 однолитровых банок системы Боброва и систем V-образных трубок.

В качестве диализатора используют стандартный раствор электролитов следующего состава: хлорида калия 0,3 г; хлорида натрия 8,3 г; хлорида магния 0,1 г; хлорида кальция 0,3 г; глюкозы 6 г на 1 л воды. Одномоментно в брюшную полость больного вводят до 2 л раствора электролитов с добавлением 500 000 ЕД пенициллина и 1000 ЕД гепарина; pH раствора устанавливается в зависимости от реакции токсичного вещества (кислой или основной) добавлением в

состав диализирующего раствора 5% раствора глюкозы или 2% раствора гидрокарбоната натрия.

Диализирующие растворы перед введением в брюшную полость подогревают до 37—37,5°С, а при гипотермии больного — до 39—40°С, что является эффективным средством в борьбе с этим осложнением. Раствор с повышенной температурой способствует увеличению скорости диффузии токсичного вещества в перитонеальную жидкость вследствие усиления кровообращения в брюшине. После 20-минутной экспозиции диализирующий раствор удаляют из брюшной полости по принципу сифона по системе трубок, конец которой располагается ниже уровня постели больного.

После удаления всего количества диализирующей жидкости цикл перитонеального диализа повторяется. Продолжительность диализа (число смен диализирующего раствора) в каждом конкретном случае индивидуальна и зависит от динамики клинической картины отравления и обнаружения токсичного вещества в удаленной из брюшной полости жидкости.

При проведении перитонеального диализа больным в коматозном состоянии введение в брюшную полость 2 л жидкости, по данным рентгенографии и спирометрии, приводит к ограничению подвижности диафрагмы, повышению ее уровня и снижению жизненной емкости легких. Ухудшение легочной вентиляции в процессе длительного перитонеального диализа создает дополнительные условия для развития пневмонии. Для профилактики этого осложнения таким больным придают полугоризонтальное положение под углом 10—15° с приподнятым головным концом кровати. До полного вывода пациента из коматозного состояния диализ проводят при ИВЛ.

Оценку эффективности операции перитонеального диализа проводят по динамике клинических данных и по клиренсу токсичного вещества. Для расчета клиренса в клинической практике используется следующая формула:

$$K = \frac{C_{дж} \cdot V}{C_{кр} \cdot T},$$

где K — клиренс, мл/мин; $C_{дж}$ — концентрация токсичного вещества в диализирующей жидкости, мг/л; V — объем диализирующей жидкости, мл; $C_{кр}$ — концентрация токсичного вещества в крови, мг/л; T — время нахождения диализирующей жидкости в брюшной полости, мин.

Наиболее эффективным является использование метода перитонеального диализа при отравлении группой психо-

фармакологических препаратов (барбитураты, снотворные небарбитурового ряда, фенотиазины, бензодиазепины и др.), хлорированными углеводородами, соединениями тяжелых металлов, суррогатами алкоголя и т. д. При правильном техническом исполнении операции в условиях обычной операционной с соблюдением общепринятых норм асептики и антисептики и при динамическом контроле за электролитным составом крови серьезных осложнений не наблюдается. Явления перитонизма при использовании гипертонических растворов, электролитные нарушения в виде гипокалиемии носят временный характер и быстро устраняются соответствующей корригирующей терапией.

4.4.7. Кишечный диализ

При этом методе детоксикации функцию естественной полупроницаемой мембраны выполняет слизистая оболочка кишечника, преимущественно тонкой кишки. Предложенные ранее другие методы диализа с использованием пищеварительного тракта: желудочный диализ (постоянное промывание желудка через двухпросветный зонд), диализ через прямую кишку и др. — не нашли широкого применения в связи с их недостаточной эффективностью. Наиболее распространена методика кишечного диализа по Амбурже (1965). Для этого используется двухпросветный зонд длиной около 2 м с введением в него металлическим мандреном, подобный тому, который применяется для кишечного лаважа. При выполнении кишечного диализа по Амбурже зонд под контролем гастроскопа вводят в кишечник на 40—50 см ниже пилорического отдела желудка. Через зонд с помощью насоса вводят диализирующий раствор, который является гипертоническим по отношению к плазме крови. Разница между криоскопической точкой раствора и плазмы должна составлять от 0,08 до 0,1°С при скорости введения раствора 3—4 л/ч. Состав диализирующего раствора: сахарозы 86 г; глюкозы 7,7 г; сульфата натрия 2,5 г; хлорида калия 0,2 г; хлорида натрия 0,7 г; гидрокарбоната натрия 1,0 г на 1 л воды. Через 20—30 мин после начала перфузии начинают поступать выделения из прямой кишки. Продолжительность диализа — 2—3 ч с использованием 8—12 л раствора. При недостаточной перистальтике через зонд вводят несколько шприцев холодной воды или подкожно 1 мл 0,05% раствора прозерина.

Кишечный диализ можно использовать как общедоступный способ внепочечного очищения организма при пероральных экзогенных отравлениях и острой почечной недостаточности, однако скорость детоксикации при нем значительно ниже, чем при других видах диализа. Например, клиренс мочевины равен 10—15 мл/мин по сравнению с 80—200 мл/мин при гемодиализе аппаратом «искусственная почка». Недостатками кишечного диализа являются также непостоянная скорость детоксикации даже у одного и того же больного и невозможность его применения при функциональном парезе кишечника (например, при тяжелых отравлениях снотворными препаратами).

4.4.8. Детоксикационная гемосорбция

В 60-х годах нашего столетия разработан еще один перспективный метод экстракорпоральной искусственной детоксикации — адсорбция чужеродных веществ крови на поверхности твердой фазы — *гемосорбция*. Этот метод является как бы искусственным моделированием процесса адсорбции ядовитых веществ, который протекает на макромолекулах организма и представляет собой один из важнейших механизмов естественной детоксикации.

Клиническое применение метода гемосорбции для лечения острых отравлений начато греческими врачами [Яцидис и др., 1965]. Они показали, что при перфузии крови больных с острым отравлением барбитуратами через колонки, наполненные активированным углем, сорбировалось значительное количество барбитуратов. Это позволяло вывести больных из коматозного состояния. Побочными явлениями гемосорбции были уменьшение количества тромбоцитов, повышенная кровоточивость, озноб с гипертермией и снижение артериального давления в первые минуты операции.

Для устранения этих эффектов метода гемосорбции с 1966 г. зарубежные исследователи начали применять активированный уголь с различными синтетическими покрытиями гранул методом инкапсулирования. Однако в этих случаях процесс сорбции ядов оказывается вторичным по отношению к процессу диализа через поверхностную синтетическую пленку, что снижает его детоксикационное действие. Лучшие результаты получены при использовании для покрытия активированного угля альбумина, который сам по себе обладает прекрасными сорбционными качествами, или метода аутопокрытия.

В нашей стране также проведена серия экспериментальных исследований по изучению сорбционных свойств, подбору и селективному синтезу активированных углей отечественных марок [Лопухин Ю. М. и др., 1979]. Результаты экспериментов показали, что оптимальным требованиям удовлетворяют гранулированные угли марок СКТ-6а, ИГИ, КАУ, а также синтетические сорбенты СКН и СУГС.

Операцию гемосорбции проводят с помощью детоксикатора — передвижного аппарата с перфузионным насосом и набором колонок с объемом заполнения от 50 до 350 см³.

В настоящее время основными моделями отечественных аппаратов для гемосорбции являются: аппарат УЭГ-1 с колонками-детоксикаторами, сделанными из стандартных флаконов с насадками со щелевым фильтром, содержащие гемосорбент марки СКН; аппарат УАГ-01, снабженный двумя моторами для перфузии и стеклянными колонками; портативный аппарат АГСП-01 (конструкции ВНИИИМТ), приспособленный для работы в условиях скорой помощи на догоспитальном этапе. Каждый из этих аппаратов может быть использован для плазмо- и лимфосорбции. Подключение аппарата к кровеносной системе больного производят через артериовенозный шунт. Эффективность операции оценивают по динамике клинического состояния больного и данным лабораторно-токсикологического исследования. Количественная эффективность рассчитывается по величине клиренса. Расчет клиренса гемосорбции в клинических условиях производится по формуле:

$$K \approx \frac{C_1 - C_2}{C_1} \cdot V,$$

где K — клиренс, мл/мин; C_1 — концентрация токсичного вещества в крови до колонки; мг/л; C_2 — концентрация токсичного вещества в крови после колонки, мг/л; V — объемная скорость перфузии, мл/мин.

При необходимости сравнительной оценки сорбционной емкости различных сорбентов подсчитывают процент элиминации ядов по формуле:

$$Э \approx \frac{A - B}{A} \cdot 100,$$

где A — концентрация ядов на входе в колонку-детоксикатор; B — на выходе из колонки. Этот показатель указывает количество сорбированного вещества в процентах к исходному уровню в данный момент перфузии.

В зависимости от тяжести состояния больных и скорости снижения концентрации токсичного вещества в крови производится от 1 до 3 подключений колонок с продолжительностью гемоперфузии при каждом подключении от 15 до 30 мин для естественных сорбентов (СКТ, ИГИ, КАУ) и до 3—4 ч — для синтетических (СКН, СУГС). Скорость перфузии может варьировать от 50 до 250 мл/мин. За один сеанс гемосорбции для полного выведения токсичного вещества из организма необходимо перфузировать 1,0—1,5 объема циркулирующей крови больного (5—7 л) для естественных сорбентов и 3,0—3,5 ОЦК — для синтетических

в связи с меньшей кинетикой сорбции. Значения клиренса, рассчитанные для различных токсичных веществ, составляют от 40 до 283 мл/мин, что значительно превышает величину клиренса при операции гемо- и перитонеального диализа (10—55 мл/мин) (табл. 9).

Таблица 9. Эффективность применения гемосорбции для лечения острых отравлений в токсикогенной фазе

Токсичные вещества, вызвавшие отравление	Клиническая эффективность	Клиренс токсичных веществ, мл/мин (для сорбентов СКТ, ИГИ, КАУ)
Медикаменты психотропного действия:		
барбитураты	+++	78,0±8,0 (фенобарбитал)
бензодиазепины	+++	45,0±3,0
фенотиазины	+++	
амитриптилин	+++	
атропин	+++	
Фосфорорганические соединения:		
карбофос	+++	82,3±1,8
метафос	+++	80,4±2,7
хлорофос	+++	96,4±2,2
Алкоголь и его суррогаты:		
метиловый спирт	+++	92,0±5,0
этиленгликоль	+++	
дихлорэтан	+	42,0±5,0
Алкалоиды:		
хинин	+++	44,0±7,0
пахикарпин	+++	58,0±2,0
сердечные гликозиды	+++	

Примечание. + — слабая клиническая эффективность; +++ — высокая клиническая эффективность.

Проведение гемосорбции на догоспитальном этапе (на месте происшествия или во время транспортировки больного) дает возможность значительно снизить концентрацию ядов в крови (на 16—48%) до начала лечения в стационаре (табл. 10).

Таблица 10. Эффективность применения гемосорбции для лечения острых отравлений на догоспитальном этапе [по Остапенко Ю. Н., 1985]

Токсичные вещества, вызвавшие отравление	Клиническая эффективность	Средний клиренс, мл/мин	Снижение концентрации ядов в крови, %
Карбофос	++	43,3±1,5	48,9
Хлорофос	++	35,8±2,0	35,0
Дихлорэтан	+	50,5±8,0	44,9

Продолжение

Токсичные вещества, вызвавшие отравление	Клиническая эффективность	Средний клиренс, мл/мин	Снижение концентрации ядов в крови, %
Амитриптилин	+++	42,2±2,0	16,8

Примечание. ++ — слабая клиническая эффективность; +++ — выраженная клиническая эффективность.

Особенностью методики выполнения гемосорбции на догоспитальном этапе является необходимость предварительной инфузионной терапии (1,0—1,5 л плазмозамещающих растворов внутривенно) и использование колонок-детоксикаторов меньшего объема (50—100 см^3), что дает возможность осуществить перфузию без насоса под влиянием градиента артериального и венозного давления крови, тем самым снизить опасность гемодинамических осложнений и максимально упростить саму процедуру гемосорбции.

Перфузию крови через одну колонку проводят в течение 10—15 мин (для сорбентов серии СКТ, ИГИ) при скорости 70—100 мл/мин и объеме 1,0—1,5 л.

Общий лечебный эффект операции гемосорбции как метода искусственной детоксикации организма при острых отравлениях складывается из трех основных факторов: *этиоспецифического*, связанного с удалением из крови токсичного вещества (в частности, его свободной, не связанной с белками фракции); *патогеноспецифического*, заключающегося в извлечении из крови патогенетически значимых для данного токсикоза эндогенных токсичных веществ (мочевины, креатинина, билирубина и т. д., в том числе «средних молекул»); *неспецифического*, направленного на улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, что необходимо для быстрого освобождения тканей от токсичных веществ.

Улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови происходит благодаря тому, что после операции гемосорбции уменьшается количество низкостойких эритроцитов и тромбоцитов, увеличивается фибринолитическая активность плазмы, снижается содержание фибриногена.

Осложнения операции гемосорбции обычно связаны с нарушением методики подготовки сорбента и проведения гемоперфузии, неправильным выбором показаний, недостаточной предоперационной подготовкой больного. Они разделяются на три основные группы: гемодинамические, нейровегетативные и иммунологические.

Гемодинамические осложнения связаны в основном с ранней (в первые 5—7 мин гемоперфузии) или поздней (после окончания операции) гипотонией, в патогенезе которой лежит относительная гиповолемия вследствие реакции централизации кровообращения в ответ на кровотечение в дополнительный контур перфузии, создаваемый колонкой-детоксикатором и кровопроводящими путями аппарата, а также сорбцией эндогенных катехоламинов, поддерживающих необходимое периферическое сосудистое сопротивление.

Нейровегетативные осложнения связаны с раздражающим действием на эндоваскулярные рецепторы мелких частичек сорбентов, проникающих в кровоток при гемоперфузии, а также продуктов деструкции клеток крови и белков, в определенной степени неизбежной при прямом контакте крови с поверхностью твердой фазы.

Иммунологические осложнения зависят от количества сорбированных иммуноглобулинов и индивидуальной способности организма к их быстрой компенсации в условиях более или менее длительной гемоперфузии, а также общей иммуносупрессии, связанной с влиянием самой химической травмы, оказывающей большое «стрессовое» влияние на иммунную систему.

При использовании синтетических сорбентов наблюдается наименьшее число осложнений, поскольку они отличаются меньшей кинетикой сорбции и соответственно меньшим агрессивным влиянием на кровь. Однако при тяжелых формах острых отравлений в целях ускорения процесса детоксикации и снижения необходимого объема гемоперфузии предпочтительнее использование естественных сорбентов при соблюдении всех известных правил профилактики возможных осложнений.

Для снижения агрессивного влияния естественных сорбентов на кровь используются три основных вида профилактических мероприятий: гемодилюция, аутопокрытие и покрытие сорбента лекарственными препаратами, снижающими возможность извлечения из крови необходимых для поддержания гомеостаза веществ.

Гемодилюция проводится перед операцией с помощью внутривенного введения электролитных и плазмозамещающих растворов для снижения гематокрита на 30—35%.

Метод аутопокрытия применяется с целью повышения тромборезистентных свойств сорбента и его сорбционной

емкости с помощью перфузии через сорбент специального защитного раствора (5 мл крови + 500 мл 0,85% раствора NaCl) с добавлением 5000 ЕД гепарина. При неустойчивой гемодинамике в защитный раствор добавляют перед перфузией 30 мг преднизолона и 1—2 мл 0,1% раствора норадреналина (или адреналина и эфедрина).

Явления иммуносупрессии можно снизить с помощью ультрафиолетового облучения крови.

Основными противопоказаниями к операции гемосорбции являются стойкое падение артериального давления, особенно при снижении общего периферического сопротивления, стойкое нарушение гомеостаза с явлениями фибринолиза, тромбоцитопении и анемии.

Таким образом, опыт клинического применения метода детоксикационной гемосорбции показывает, что эта операция обладает целым рядом преимуществ по сравнению с методами гемо- и перитонеального диализов. К ним относятся техническая простота выполнения и высокая скорость детоксикации и неспецифичность, т. е. возможность эффективного использования при отравлениях препаратами, плохо или практически не диализирующимися в аппарате «искусственная почка» (барбитураты короткого действия, фенотиазины, бензодиазепины и др.). Дальнейшая работа по селективному синтезу сорбентов, усовершенствованию метода управляемой гемосорбции позволит значительно повысить эффективность его использования в клинической практике.

4.4.9. Метод энтеросорбции

Энтеросорбция считается наиболее доступным методом искусственной детоксикации. В качестве сорбента используется активированный уголь (СКТ-6а, СКН, карбамид, карболен и др.) по 80—100 г на прием вместе с водой (100—150 мл) в виде жидкой взвеси. Удобнее вводить уголь в желудок сразу после его промывания через тот же зонд. Каких-либо других препаратов вместе с углем применять не следует, так как они неизбежно им сорбируются и инактивируются, снижая при этом сорбционную емкость угля по отношению к ядам.

Применение энтеросорбции как самостоятельного метода детоксикации способствует дальнейшему снижению концентрации токсичного вещества в крови и улучшению клинического состояния больных. Каких-либо осложнений, вызванных пероральным введением активированного угля, не отмечено.

Наибольшая эффективность энтеросорбции достигается при ее применении в первые 12 ч после отравления, особенно на догоспитальном этапе, где открывается возможность ее сочетанного использования вместе с гемосорбцией.

4.4.10. Физиогемотерапия

Термин *«физиогемотерапия»* объединяет все применяемые в клинической практике методы воздействия на систему крови физических факторов — лучевых, электромагнитных и т. д.

Наиболее доступным и хорошо изученным является *метод ультрафиолетового облучения крови* (УФО), предложенный для клинического применения в 1928 г. (Knott), Помимо известного бактерицидного действия, УФО оказывает определенное стимулирующее влияние на неспецифический фактор детоксикации. Установлено, что в результате строго дозированного квантового воздействия возрастает эквидистантность (пространственное разобщение) эритроцитов и тромбоцитов, что значительно улучшает реологические показатели крови и ее микроциркуляцию. Кроме того, повышается активность некоторых ферментов (пероксидаз и др.), насыщение крови кислородом и ее антиоксидантная активность, что также способствует стимуляции общей детоксикации организма.

В соматогенной фазе отравлений вследствие увеличения количества лимфоцитов и эозинофилов, метаболической активности фагоцитов и т. д. УФО крови служит целям профилактики и лечения инфекционных осложнений за счет стимуляции угнетенных иммунологических реакций.

Для проведения УФО крови используют специальный аппарат отечественного производства «Изольда». Существуют две методики УФО крови: проточная и маятникообразная.

При использовании маятникообразной методики аппарат «Изольда» соединяют с венозным катетером больного, для чего используют одноразовую систему для переливания крови. Кровь с помощью роликового насоса аппарата «Изольда», установленного для направления кровотока от пациента, пропускают через специальную плоскую кювету из кварцевого стекла с зазором между внутренними поверхностями, равным 1 мм, и максимальной площадью облучения 35 см^2. Облучение крови производится ртутной лампой ДРБ-8. Площадь кюветы, открытой для облучения, можно варьировать в пределах 17,5—35,0 см^2, что дает возможность изменять облучение в диапазоне 150—

220 Дж. Облученная кровь из кюветы поступает во флакон, содержащий в качестве консерванта 50 мл изотонического раствора хлорида натрия с добавлением 5000 ЕД гепарина. Объем выводимой крови составляет 170—250 мл. После окончания забора крови насос аппарата переключают для работы в направлении к пациенту и кровь в процессе возврата в кровеносное русло облучают повторно. Общее время облучения составляет от 20 до 40 мин.

При выполнении *проточной методики* аппарат подключают к выходу из колонки-детоксикатора аппарата для гемосорбции, очищенную кровь облучают и по венозному каналу шунта Скрибнера возвращают в кровеносное русло.

В токсикогенной фазе обычно используют проточную методику УФО в сочетании с гемосорбцией, в соматогенной фазе для профилактики и лечения инфекционных осложнений применяют маятникообразную методику в течение 4—5 сеансов, проводимых через день.

Осложнения УФО в виде гипертермии, гемолиза, повышения артериального давления и т. д. наблюдаются только при передозировке облучения. *Противопоказанием* являются гемолиз и нарушение гемостаза, не позволяющие применять гепарин, а также общесоматические расстройства (гипертония, онкологические заболевания и т. д.).

4.4.11. Сочетанное применение методов искусственной детоксикации

Этиоспецифический эффект методов искусственной детоксикации может быть увеличен при сочетанном их применении, когда тотальный клиренс токсичного вещества возрастает соответственно влиянию каждого из одновременно или последовательно применяемых способов детоксикации.

При пероральных отравлениях наиболее эффективным является одновременное применение методов сорбции или диализа и длительного зондового промывания кишечника. Это позволяет осуществлять длительную и непрерывную детоксикацию на протяжении всей токсикогенной фазы отравления, что особенно важно при депонировании ядов в кишечнике, как это наблюдается у больных с отравлением ФОИ, снотворными препаратами и т. д.

Сочетание кишечного лаважа, перитонеального диализа и гемосорбции при последовательном их применении рекомендуется при выраженном экзотоксическом шоке, поскольку тяжелые гемодинамические нарушения являются противопоказанием для раннего использования гемосорбции. При такой ситуации важным является также применение вспомогательного искусственного кровообращения.

Таким образом, выбор метода должен проводиться с учетом физико-химических свойств токсичных веществ, концентрации их в крови, клинической картины отравления, степени проявлений экзотоксического шока и возможных отрицательных влияний метода на деятельность сердечно-сосудистой системы. Возможность сочетанного одновременного или последовательного применения нескольких методов при критической и тем более необратимой концентрации ядов в крови обеспечивает необходимую непрерывность детоксикации организма.

Эффективное использование искусственных методов детоксикации возможно только при условии предварительного и одновременного проведения всего комплекса мероприятий интенсивной терапии по профилактике и лечению основных патологических синдромов острых отравлений.

4.5. АНТИДОТНАЯ (ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ) ДЕТОКСИКАЦИЯ

4.5.1. Особенности антидотной терапии при острых отравлениях

На рубеже XVIII—XIX вв. развитие химии и биологии уже позволяло предложить для лечебных целей ряд лекарственных препаратов, антидотное действие которых было связано с обезвреживанием токсичных веществ неорганического ряда (кислоты, основания, оксиды и др.) путем реакции химической нейтрализации и превращения их в нерастворимые соли, а органических веществ (алкалоиды, белковые токсины и т. д.) — с помощью процесса адсорбции на растительном угле.

Лечебная эффективность этих методов строго ограничивалась их способностью влиять на токсичное вещество, находящееся только в желудочно-кишечном тракте. Сравнительно недавно, 20—30 лет назад, появилась возможность использования новых биохимических противоядий, способных воздействовать на токсичное вещество, находящееся во внутренней среде организма — в крови, паренхиматозных органах и др.

Подробное изучение процессов токсикокинетики химических веществ в организме, путей их биохимических пре-

вращений и реализации токсического действия позволило в настоящее время более реально оценить возможности антидотной терапии и определить ее значение в различные периоды острых заболеваний химической этиологии.

1. Антидотная терапия сохраняет свою эффективность только в ранней токсикогенной фазе острых отравлений, длительность которой различна и зависит от токсико-кинетических особенностей данного токсичного вещества. Наибольшая продолжительность этой фазы и, следовательно, сроков антидотной терапии отмечается при отравлениях соединениями тяжелых металлов (8—12 сут), наименьшая — при воздействии на организм высокотоксичных и быстрометаболизируемых соединений, например цианидов, хлорированных углеводородов и др.

2. Антидотная терапия отличается высокой специфичностью и поэтому может быть использована только при условии достоверного клинико-лабораторного диагноза данного вида острой интоксикации. В противном случае, при ошибочном введении антидота в большой дозе, может проявиться его токсическое влияние на организм.

3. Эффективность антидотной терапии значительно снижена в терминальной стадии острых отравлений при развитии тяжелых нарушений системы кровообращения и газообмена, что требует одновременного проведения необходимых реанимационных мероприятий.

4. Антидотная терапия играет существенную роль в профилактике состояний необратимости при острых отравлениях, но не оказывает лечебного влияния при их развитии, особенно в соматогенной фазе этих заболеваний.

4.5.2. Основные виды противоядий

Среди многочисленных лекарственных средств, предложенных разными авторами в разное время в качестве специфических противоядий (антидотов) при острых отравлениях различными токсичными веществами, можно выделить 4 основные группы:

1. *Химические (токсикотропные) противоядия.* Среди них можно выделить:

а) противоядия, оказывающие влияние на физико-химическое состояние токсичного вещества в желудочно-кишечном тракте (химические противоядия контактного действия: ТУМ, антидот металлов, антидот Стржижевского и др.).

Многочисленные химические противоядия этой группы в настоящее время потеряли то практическое значение, которое имели раньше, в связи с изменением номенклатуры химических веществ, вызывающих отравления. Кроме того, применение этих антидотов предполагает одновременное использование методов ускоренной эвакуации «связанных» ядов из желудка и кишечника при промывании через зонд.

Зондовое промывание желудка и кишечника является наиболее простым, доступным и надежным способом снижения резорбции токсичных веществ при пероральном отравлении. Его эффективность не зависит от использования химических антидотов контактного действия. В качестве неспецифического сорбента применяется активированный уголь, 1 г которого сорбирует до 800 мг морфина, 700 мг барбитала, 300—350 мг других барбитуратов и алкоголя. В целом этот метод лечения отравлений в настоящее время относят к указанной выше группе методов искусственной детоксикации под названием *энтеросорбции (гастроинтестинальная сорбция).*

Широко используемый ранее «универсальный антидот» (ТУМ) оказался малоэффективным, так как его составные части (жженая магнезия, танин и активированный уголь) взаимно нейтрализуют друг друга;

б) противоядия, осуществляющие специфическое физико-химическое взаимодействие с токсичным веществом в гуморальной среде организма (химические противоядия парентерального действия). К этим препаратам относятся тиоловые соединения (унитиол, мекаптид), применяемые для лечения острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка, и хелеобразователи (соли ЭДТА, тетацин) для образования в организме нетоксичных соединений — хелатов с солями некоторых металлов (свинца, кобальта, кадмия и др.).

2. *Биохимические противоядия (токсико-кинетические),* обеспечивающие выгодное изменение метаболизма токсичных веществ в организме или направления биохимических реакций, в которых они участвуют, не влияя на физико-химическое состояние самого токсичного вещества. Среди них наибольшее клиническое применение в настоящее время находят: реактиваторы холинэстеразы (оксимы) — при отравлениях фосфорорганическими веществами (ФОВ), метиленовая синь — при отравлениях метгемоглобинобразователями, этиловый алкоголь — при отравлениях метиловым спиртом и этиленгликолем, налорфин — при

отравлениях препаратами опия, антиоксиданты — при отравлениях четыреххлористым углеродом.

3. *Фармакологические противоядия (симптоматические)*, обеспечивающие лечебный эффект вследствие фармакологического антагонизма, действуя на те же функциональные системы организма, что и токсичные вещества. В клинической токсикологии наиболее широко используется фармакологический антагонизм между атропином и ацетилхолином при отравлениях ФОВ, между прозерином и пахикарпином, хлоридом калия и сердечными гликозидами. Их применение позволяет купировать многие опасные симптомы отравления перечисленными препаратами, но редко приводит к ликвидации всех симптомов интоксикации, так как указанный антагонизм обычно оказывается неполным. Кроме того, препараты — фармакологические антагонисты в силу их конкурентного действия должны применяться в достаточно больших дозах, превышающих концентрацию в организме данного токсичного вещества.

Биохимические и фармакологические противоядия не изменяют физико-химического состояния токсичного вещества и не вступают с ним ни в какое взаимодействие. Однако специфический характер их патогенетического лечебного эффекта сближает их с группой химических противоядий, что обусловливает возможность их объединения под одним названием — *специфическая антидотная терапия* (табл. 11).

Таблица 11. Основные лекарственные препараты для специфического (антидотного) лечения острых отравлений токсичными веществами

Наименование антидота	Виды токсичных веществ
Алкоголь этиловый (30% раствор внутрь, 5% — в вену)	Метиловый спирт, этиленгликоль
Амилнитрит	Синильная кислота (цианиды)
Атропина сульфат (0,1% раствор)	Фосфорорганические инсектициды (карбофос, хлорофос, метафос и др.) Сердечные гликозиды Клофелин
Витамин B_6 (5% раствор)	Изониазид, фтивазид, ПАСК
Дипироксим (15% раствор)	Фосфорорганические инсектициды
Диэтиксим (10% раствор)	» »
Гипербарическая оксигенация	Угарный газ
Липоевая кислота (20—30 мг/кг в сутки)	Грибной яд бледной поганки
Метиленовый синий (1% раствор)	Метгемоглобинобразователи (анилин, нитриты, нитраты и др.)
Налорфин (0,5% раствор)	Препараты опия (морфин, промедол, кодеин)
Натрия гидрокарбонат (4% раствор)	Кислоты
Натрия тиосульфат (30% раствор)	Соединения тяжелых металлов и мышьяка
Натрия нитрит (1% раствор)	Синильная кислота (цианиды)
Протамина сульфат (1% раствор)	Гепарин
Сыворотка специфическая антитоксическая	Укусы змей, насекомых
Уголь активированный (10 г внутрь)	Неспецифический сорбент медикаментов, растительных ядов
Унитиол (5% раствор)	Соединения тяжелых металлов и мышьяка (ртуть, свинец, медь
Физостигмин (0,1% раствор)	Амитриптилин, атропин, димедрол

4. *Антитоксическая иммунотерапия* получила наибольшее распространение для лечения отравлений животными ядами при укусах змей и насекомых в виде антитоксической сыворотки (противозмеиная, противокаракуртовая и т. д.).

В последние годы применяется моновалентная антидигоксиновая сыворотка при отравлении дигоксином. Общим недостатком антитоксической иммунотерапии является ее малая эффективность при позднем применении (через 3—4 ч после отравления) и возможность развития у больных анафилаксии.

4.5.3. Особенности антидотной терапии при подострых и хронических отравлениях

Применение методов детоксикации при подострых и хронических отравлениях имеет свои характерные особенности, которые зависят от своеобразных условий формирования данной патологии.

Во-первых, выведение из организма токсичных веществ крайне затруднено, так как при хронических отравлениях обычно наблюдается депонирование их в органах и тканях, т. е. их прочная связь со структурами клеток. При этом наиболее распространенные методы ускоренного очищения организма, так же как гемодиализ и гемосорбция, оказываются малоэффективными и антидотная терапия становится основным способом детоксикации.

Во-вторых, основное место в лечении хронических отравлений занимает применение лекарственных препаратов, воздействующих на поступивший в организм ксенобиотик и продукты его метаболизма, т. е. своеобразная *химиотерапия*, имеющая основным объектом своего воздействия токсический агент.

В составе указанной химиотерапии следует выделить две основные группы: специфические средства антидотной детоксикации и препараты для неспецифической патогенетической и симптоматической терапии.

К первой группе относятся к о м п л е к с о о б р а з у ю щ и е с о е д и н е н и я — соли аминоалкилполикарбоновых кислот (тетацин, пентацин), эффективные при отравлениях свинцом, марганцем, никелем, кадмием, и соли аминоалкилполифосфоновых кислот (фосфоцин и пентафосцин), ускоряющие выведение бериллия, урана, свинца.

Кроме того, указанные выше дитиолы (унитиол, сукцимер, D-пеницилламин) проявляют свои защитные свойства при хронических отравлениях ртутью, мышьяком, свинцом, кадмием.

Действие всех комплексообразующих соединений основано на избирательной способности хелатировать (захватывать) и удалять в связанном виде с мочой многие металлы и металлоиды. Эти соединения применяют длительно (1—2 мес) повторными курсами, что ведет к уменьшению содержания токсичных веществ в организме и исчезновению симптоматики отравления.

Ко второй группе относятся многочисленные лекарственные с р е д с т в а, широко применяемые для общей д е з и н т о к с и к а ц и о н н о й т е р а п и и при различных заболеваниях. Так, курсы лечения аскорбиновой кислотой уменьшают проявление токсического действия некоторых металлов — свинца, хрома, ванадия; витаминами группы В с глюкозой — хлорированных углеводородов и т. д.

При марганцевой интоксикации, протекающей с синдромом паркинсонизма, успешно применяется 2-ДОФА, в результате чего у больных усиливается образование норадреналина, нормализуется мышечный тонус, походка, речь.

Особенностью клинического применения этих лекарственных средств является необходимость их длительного использования повторными курсами.

Глава 5

ОСОБЕННОСТИ РЕАНИМАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

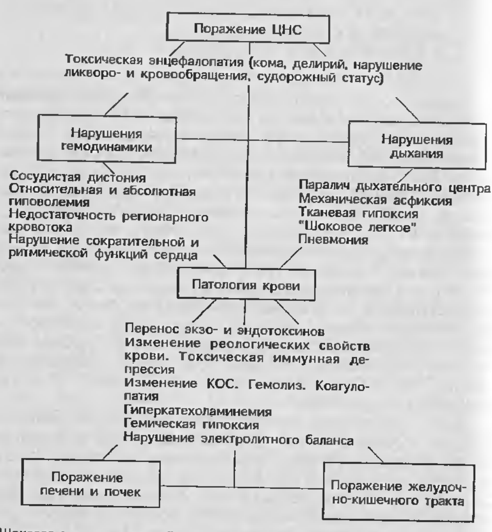
5.1. ПРОБЛЕМА ОБРАТИМОСТИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ОРГАНИЗМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

В клинической токсикологии под «необратимостью» следует понимать ту фазу развития тяжелого токсического поражения организма, при которой современные методы реанимационной помощи пока оказываются неэффективными. Наступлению этой фазы соответствуют крайней степени нарушения обменных процессов в организме с развитием выраженной функциональной недостаточности органов и их морфологических изменений, что определяет современное развитие реаниматологии на уровне организма, органа и клетки («метаболическая реанимация»). Именно это направление наиболее последовательно должно осуществляться в лечении терминальных состояний при острых отравлениях, так как характерной особенностью этой патологии является непосредственное нарушение клеточного метаболизма, которое при других заболеваниях обычно является конечным результатом целой цепи патологических реакций.

При отравлениях необратимость нарушений функций органов и систем может развиваться по трем основным направлениям: собственно повреждающее действие токсичных веществ; гипоксия органов и тканей, вызванная отравлением; нарушения, возникшие в соматогенной фазе как результат сочетанного повреждения органов и систем.

Одной из наиболее очевидных причин нарушения жизнедеятельности и гибели клеток при отравлениях является прямое токсическое повреждение клеточных и мембранных структур. Оно ведет к глубоким изменениям специфических функций тканей: регулирующей (при поражении нервной системы), сократительной (при поражении миокарда), антитоксической (при поражении печени), выделительной (при поражении почек) и др. Сочетанное нарушение указанных функций препятствует полному проявлению компенсаторных реакций, которые осуществляются, как правило, за счет усиления деятельности сопряженных с пораженным органом систем организма. В этих условиях состояние необратимости развивается очень быстро, что обуслов-

Схема 2. Патогенетические связи между отдельными синдромами как факторами развития необратимости нарушений функций органов и систем организма при острых отравлениях



ливает высокую летальность при тяжелых формах отравлений именно в первые сутки заболевания, составляющую даже в последние годы 25—30% от общего количества летальных исходов при острых отравлениях.

Клинически состояние необратимости нарушения функций органов и систем при острых отравлениях проявляется

тяжелыми нарушениями функций мозга, сердечно-сосудистой системы, дыхания, а также других органов и систем.

Началом формирования этого состояния при острых отравлениях часто является развитие экзотоксического шока. Основные патологические связи между отдельными синдромами, формирующими порочный круг необратимых процессов в организме при острых отравлениях, представлены на схеме 2.

Современная детоксикационная и корригирующая терапия указанных патологических нарушений в организме при экзотоксическом шоке является основной в профилактике необратимости нарушения функций органов и систем.

Следует особо отметить, что при определении этого состояния в клинической практике требуется большая осторожность. При терминальных состояниях вообще и связанных с экзотоксемией в частности нередко невозможно точно определить, развилось необратимое состояние или нет. Достоверные признаки его на организменном уровне отсутствуют, а современные методы комплексного лечения в ряде случаев позволяют выводить больного из состояния, которое вначале могло быть оценено как необратимое.

5.2. ОСОБЕННОСТИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Особенности реанимации и интенсивной терапии у детей связаны с количественными и качественными отличиями детского организма от взрослого. Качественные отличия наиболее очевидны в раннем возрасте (до 5 лет), когда они касаются существенных особенностей метаболических процессов (водно-солевого обмена), повышенной проницаемости мембран (гепатоэнцефалического барьера и эндотелия кровеносных сосудов), нейрогуморальной регуляции функций сердечно-сосудистой системы и выделительных органов (печень, почки).

Часто встречающееся мнение о несовершенстве детского организма и его низкой толерантности к ядам как причине более тяжелого клинического течения отравлений в детском возрасте является принципиально неверным и отражает недостаточность знаний в области возрастной токсикологии.

Хорошо известно о повышенной толерантности организма в раннем неонатальном периоде развития ко многим ядам, характеризующимся возбуждающим действием на ЦНС (стрихнин) или приобретающим токсичность в результате «летального синтеза» вследствие недостаточного развития у

детей некоторых ферментных систем (ФОВ, метиловый спирт, этиленгликоль и т. д.). Известно также, что почечный клиренс большинства водорастворимых ядов у детей выше, чем у взрослых. Мнение о более тяжелом течении отравлений у детей рождено целым рядом обстоятельств: во-первых, свыше 90 % всех детских отравлений вызвано лекарственными препаратами психотропного действия, действующими угнетающе на вегетативные функции ЦНС, толерантность к этим препаратам у детей раннего возраста заметно снижена. Дети обычно лишены приобретенной взрослыми специфической и неспецифической толерантности к ядам наркотического действия (барбитураты, алкоголь, наркотики и др.), в связи с чем клиническая картина отравления развивается значительно быстрее с преобладанием состояния оглушенности и комы;

во-вторых, возможности ранней диагностики отравлений у детей, которые имеют случайный характер и возникают незаметно для родителей, значительно меньше, чем у взрослых, и дети поступают в стационар в более поздние сроки. Поэтому лечебные мероприятия обычно начинаются после длительного пространственно-временного запаздывания;

в-третьих, следует учитывать интенсивный характер соматогенных реакций на химическую травму, зависящий от повышенной реактивности детского организма и более быстрого развития некоторых осложнений, например токсического отека мозга, синдрома эндогенной катехоламиновой интоксикации.

Характер лечебных мероприятий при острых отравлениях у детей не имеет принципиальных отличий от комплексного метода борьбы с отравлениями у взрослых. Основное внимание должно быть направлено на возможно более быстрое и эффективное удаление яда из организма с помощью методов очищения желудочно-кишечного тракта и искусственной детоксикации (гемо- и перитонеальный диализ, гемосорбция, ОЗК).

В связи с анатомо-физиологическими особенностями у детей раннего возраста предпочтение отдается ОЗК как наиболее доступному и достаточно эффективному способу детоксикации с обязательным включением в объем переливаемой крови не менее 25—30% кровезамещающих (полиглюкин, гемодез) растворов.

Проведение специфической терапии с помощью антидотных средств основано на общепринятых показаниях со строгим соблюдением возрастной дозировки лекарственных препаратов.

Инфузионная терапия и другие симптоматические лечебные мероприятия у детей не имеют характерных особенностей, кроме очевидных поправок на возраст и массу тела больного. Требуется более тщательный лабораторный контроль за составом электролитов крови и кислотно-основного состояния при форсированном диурезе и длительном искусственном аппаратном дыхании.

Лечение детей с острыми отравлениями следует проводить в реанимационных отделениях педиатрического профиля.

5.3. ОСОБЕННОСТИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

В пожилом и старческом возрасте вследствие снижения адаптационных возможностей организма клиническое течение отравлений приобретает некоторые особенности, которые оказывают заметное влияние на исход заболевания и характер проводимой интенсивной терапии.

Для больных пожилого и старческого возраста характерно медленное и вялое развитие основных патологических синдромов острых отравлений, частое присоединение интеркуррентных заболеваний и обострение хронических. Например, пневмония у таких больных как осложнение различных отравлений наблюдается в 2 раза чаще, чем у молодых, а острая сердечно-сосудистая недостаточность в соматогенной фазе отравлений («вторичный соматогенный коллапс») — более чем в 3 раза. Соответственно медленнее протекает период выздоровления, чаще отмечается переход в хроническое течение заболевания (при химических ожогах пищевода и желудка, токсической дистрофии печени и нефропатии).

Вместе с тем у лиц пожилого и старческого возраста острые стрессовые состояния в ответ на химическую травму возникают реже и в более поздние сроки. Например, развитие экзотоксического шока при отравлении прижигающими жидкостями наблюдается только у 10,2% больных старшего возраста (по сравнению с 17,6% у молодых).

Особое внимание следует уделять снижению толерантности больных пожилого возраста к различным токсичным веществам, о чем свидетельствует резкое снижение критического и необратимого уровней токсичных веществ в крови, причем в такой степени, что в возрасте старше 70 лет они снижаются в 10 и более раз, а пороговые уровни концентрации в крови многих ядов уже мало отличаются от необратимых (смертельных) (табл. 12).

Таблица 12. Изменение критического и необратимого уровней основных токсичных веществ в крови в зависимости от возраста [по Горину Э. Э., 1987]

Наименование токсичных веществ и единицы их измерения	Возрастные группы, годы						
	до 20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	70 и более
Карбофос							
Концентрация в крови, мкг/мл:							
критический уровень	0,33	1,25	0,38	0,1	0,07	0,05	0,05
необратимый уровень	1,51	2,31	1,85	1,21	1,21	0,51	0,5
Уксусная кислота							
Концентрация свободного гемоглобина в плазме, мг/мл:							
критический уровень	10,5	10,1	7,9	5,4	4,95	4,2	2,1
необратимый уровень	27,8	29,7	25,1	18,0	13,1	15,2	11,2
Фенобарбитал							
Концентрация в крови, мкг/мл:							
критический уровень	39,8	49,6	50,0	41,2	30,9	31,1	24,1
необратимый уровень	195,0	209,5	181,6	170,0	93,2	60,0	61,2
Дихлорэтан							
Концентрация в крови, мкг/мл							
критический уровень	8,3	37,9	20,7	17,2	Следы	Следы	Следы
необратимый уровень	210,8	165,1	114,7	110,0	77,0	72,4	45,3

Поэтому выбор методов лечения этих больных требует строго индивидуального подхода. В первую очередь это касается объема проводимой инфузионной терапии. Перегрузка жидкостью сердечно-сосудистой системы у пожилых больных весьма опасна в связи с быстрым развитием гипергидратации, отека легких, полостных и периферических отеков и других признаков недостаточности кровообращения. Это вызвано снижением сократительной способности миокарда, снижением фильтрационной функции почек и т. д. Повышение центрального венозного давления (ЦВД) до 105/110 мм водн. ст. у людей пожилого возраста всегда служит признаком возможной перегрузки сердца. Вследствие этого у них необходимо проводить более тщательный контроль основных показателей центральной и периферической гемодинамики, кислотно-основного и осмотического состояния, содержания основных электролитов в плазме, почасового диуреза и массы тела.

Инфузионная терапия в первые 2—3 ч после отравления проводится со скоростью 5—6 мл/мин, затем при возрастании диуреза и снижении ЦВД она может быть увеличена до 15—20 мл/мин с таким расчетом, чтобы ЦВД оставалось в пределах 80—90 мм водн. ст.

При выборе диуретиков предпочтение отдается фуросемиду (лазиксу), который вводят дробными дозами по 50—80 мг 3—4 раза с интервалом в 1 ч, что позволяет сохранить стабильный почасовой (300—500 мл/ч) и суточный диурез (4—5 л). В состав применяемого раствора электролитов необходимо ввести 20 мл 8,5% раствора панангина в сочетании с сердечными гликозидами (0,5 мл 0,05% раствора строфантина К) 2—3 раза в сутки. Это позволяет избежать развития сердечной недостаточности при инфузионной терапии.

Из методов внепочечного очищения организма у пожилых людей наиболее приемлем перитонеальный диализ, который не вызывает заметных нарушений гемодинамики при правильном его техническом выполнении. Объем одновременно вводимого в брюшную полость диализирующего раствора не должен превышать 1,0—1,5 л, а больным в коматозном состоянии необходимо в течение всего периода операции проводить искусственное аппаратное дыхание. Для предотвращения задержки жидкости в брюшной полости повышают содержание глюкозы (на 20—30%) в диализирующей жидкости.

Все другие виды искусственной детоксикации применяются как методы выбора при значительно меньшей (примерно в 10 раз) концентрации ядов в крови.

Проведение симптоматическогй лекарственной терапии у пожилых больных требует особой осторожности и учета индивидуальной переносимости препаратов.

5.4. ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Для квалифицированного лечения больных с острыми отравлениями требуется специальная подготовка медицинского персонала и специальное оборудование. Часто возникает необходимость срочной информации практических врачей о токсических свойствах различных химических препаратов и методах борьбы с химическими болезнями. Кроме того, для проведения профилактической работы необходимо изучать эпидемиологию (распространенность и причины возникновения) острых отравлений в каждом районе. Для решения этих задач в 50—60-х годах сложилась особая организационная фирма специализированной стационарной помощи — центры по лечению острых отравлений.

В зависимости от основного направления проводимой работы выделяют 4 основных типа подобных центров:

1) информационные, дающие по телефону справки о токсическом действии различных химических препаратов и методах лечения отравлений ими. Эти центры распространены преимущественно в США, где в настоящее время их насчитывается более 800;

2) клинические, предназначенные для специализированного лечения больных с острыми отравлениями. Они организованы преимущественно в Европейских странах (Франция, Германия, Италия и др.);

3) централизованные лаборатории, производящие химико-токсикологические анализы для различных больниц города, куда поступают больные с отравлениями (Лондон, Брюссель и др.);

4) научно-исследовательские лечебные центры, объединяющие в своей работе информационную, лечебную и лабораторную службы, а также проводящие научно-исследовательскую работу в области клинической токсикологии. Примером таких учреждений являются научный отдел лечения острых отравлений в Институте им. Н. В. Склифосовского (Москва), Токсикологический центр в НИИ скорой помощи им. Н. И. Пирогова (София, Болгария) и Национальный центр по борьбе с отравлениями в больнице Ф. Видаля (Париж, Франция).

Первое специализированное клиническое отделение для лечения больных с отравлениями было создано в 1949 г. в Копенгагене (Дания) в составе психиатрической больницы и предназначено в основном для лечения острых отравлений наркотическими и снотворными средствами. Первый опыт работы этого центра показал, что в специализированных отделениях значительно снижается летальность при данной патологии (с 12% в 1948 г. до 1,7% в 1958 г.). В дальнейшем подобные центры стали создаваться практически во всех странах Западной Европы.

Первым центром, выполняющим информационные функции, был созданный в это же время в США Чикагский центр по контролю детских

отравлений. В информационных центрах выдаются сведения о химическом составе разнообразных промышленных и бытовых химических препаратов, лекарственных средств, особенностях их токсического действия и методах лечения. Эти материалы систематизированы в обширных картотеках, насчитывающих до 50 000—80 000 карточек с наименованиями токсичных веществ, данные о которых введены в ЭВМ со специальной программой поиска. Ответы на запросы врачей, а иногда и родственников пострадавших дает специально обученный дежурный медицинский персонал, в распоряжении которого находятся нужная справочная литература и телефоны других консультантов, специалистов по фармакологии, ботанике, зоологии и т. д. Более 10% подобных информационных центров в США расположены в нелечебных учреждениях. Однако наиболее целесообразно объединение информационных центров с лечебными, где телефонные консультации осуществляются врачами-токсикологами с достаточным опытом практической работы.

В настоящее время национальные центры по лечению отравлений, а также многочисленные региональные (областные) центры созданы практически во всех развитых странах Европы, Северной Америки и Азии. Они объединены в международную ассоциацию центров по лечению отравлений со штаб-квартирой в Брюсселе (Бельгия), которая работает под контролем ВОЗ. Регулярно созываются конференции Европейской ассоциации центров по лечению отравлений и конгрессы Всемирной ассоциации, на которых обсуждаются наиболее актуальные вопросы клинической, гигиенической и судебной токсикологии. Организация центров по лечению отравлений позволила пересмотреть многие устаревшие положения токсикологии, бывшей ранее наукой экспериментальной, разработать и внедрить в клиническую практику новые методы лечения отравлений, значительно снизить летальность при данной патологии.

Однако в работе специализированной службы при острых отравлениях имеется ряд общепризнанных недостатков. Это в первую очередь отсутствие квалифицированной медицинской помощи на догоспитальном этапе, где часто решается судьба больного с острым отравлением. В этом отношении характерны данные английской статистики, свидетельствующие о том, что более 15% всех смертельных исходов острых отравлений наступает вне стационаров.

В нашей стране формирование специализированной токсикологической помощи началось с организации ее на догоспитальном этапе. В 1961 г. на Московской станции скорой медицинской помощи была создана первая токсикологическая бригада, опыт работы которой показал, что приближение квалифицированной помощи к месту происшествия имеет большое значение, так как исход отравления часто зависит от объема и качества лечебных мероприятий, проводимых на догоспитальном этапе. Например, летальность при отравлениях ФОВ больных, доставленных в Институт им. Н. В. Склифосовского (1966) специализированной бригадой, составила 12,4%, а линейными бригадами — 39,1%.

В дальнейшем подобные специализированные бригады скорой медицинской помощи были созданы во многих других городах (Санкт-Петербург, Челябинск, Ижевск и др.). В других городах эти функции выполняют бригады интенсивной терапии (БИТ).

Возросшие возможности современной клинической токсикологии, связанные с успешной разработкой новых методов искусственной детоксикации организма, обусловливают определенные особенности организации специализированной стационарной помощи при отравлениях, практически невыполнимой в условиях обычного стационара терапевтического профиля.

Первый в стране центр по лечению отравлений был организован в Институте им. Н. В. Склифосовского на базе терапевтической клиники в

1963 г. (проф. П. Л. Сухинин, В. Н. Дагаев, Е. А. Лужников). Он возглавил организационно-методическую и научно-исследовательскую деятельность в этой области. Главным направлением научных исследований стала разработка и внедрение в клиническую практику новых методов реанимации, интенсивной терапии и искусственной детоксикации при тяжелых формах острых отравлений, а в плане организационно-методической работы — создание сети специализированных отделений токсикологического профиля в нашей стране. В 1964 г. создается центр по лечению острых отравлений у детей на базе Московской городской детской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова.

Первый опыт работы специвлизированных центров по лечению отравлений совместно с профильными бригадами скорой помощи показал их высокую эффективность. Например, в Институте им. Н. В. Склифосовского за первые 10 лет работы (1964—1973) летальность при острых отравлениях снотворными и другими лекарственными средствами снизилась в 2 раза, а при отравлениях алкоголем и его суррогатами — в 3 раза. Летальность при отравлениях у детей в Больнице им. Н. Ф. Филатова уменьшилась с 4 до 0,3%.

В целях расширения мероприятий по организации специализированной службы при острых отравлениях и внедрения новейших достижений клинической токсикологии в практику здравоохранения с 1970 г. организуются республиканские и областные центры (отделения) по лечению отравлений во всех административных центрах союзных республик и в городах с населением более 500 тыс. человек, которые стали осуществлять организационно-методическую работу по борьбе с данной патологией на прикрепленных к ним территориях. В городах с населением менее 500 тыс. человек больные с острыми отравлениями госпитализируются в реанимационное отделение, где имеется реаниматолог (анестезиолог), прошедший специализацию по клинической токсикологии. В сельской местности в каждой центральной районной больнице один из анестезиологов или терапевтов должен пройти специализацию по клинической токсикологии.

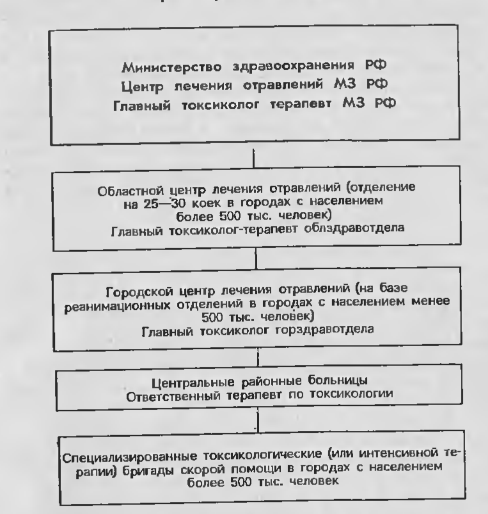
Общую координацию работы всех звеньев помощи при острых отравлениях осуществляет областной токсиколог. Основные звенья специализированной токсикологической помощи представлены на схеме 3.

Организовано постоянное последипломное обучение врачей на кафедрах клинической токсикологии в институтах усовершенствования Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, что способствовало выделению особой медицинской специальности — врач-токсиколог.

Основным функциональным звеном специализированной службы помощи при острых отравлениях в нашей стране является отделение для больных с острыми отравлениями, положение о котором утверждено Министерством здравоохранения СССР (приказ № 475 от 6.05.80 г.). Согласно этому положению, отделение для больных с острыми отравлениями организуется в составе республиканской (краевой, областной) или крупной многопрофильной городской больницы и рассчитано на 25 и более коек. Это отделение выполняет функции республиканского (краевого, областного) центра по лечению острых отравлений.

Отделение имеет в своем составе: палаты реанимации и интенсивной терапии, общие палаты для реабилитации

Схема 3. Организация специализированной помощи при острых отравлениях



больных, хирургическую операционную для выполнения мероприятий по искусственной детоксикации организма (гемодиализ, гемосорбция и т. д.). Кроме того, в больнице, где создано отделение для больных с острыми отравлениями, осуществляется химико-токсикологическая диагностика острых отравлений по данным исследований в специальной химико-токсикологической лаборатории или общей биохимической лаборатории больницы.

Учитывая, что у поступающих больных отравление часто сопровождается временным расстройством сознания, отделение оборудуется согласно требованиям к стационару психиатрического профиля.

В отделение для больных с острыми отравлениями госпитализацию проводят по следующим показаниям: а) экзогенные отравления химической этиологии (лекарственные

средства, средства бытовой химии, промышленные вещества, инсектициды и т. д.); б) отравления при укусах ядовитых животных (насекомые, змеи, рыбы); в) отравления растительными ядами (цикута, грибы и т. д.); г) алкогольная кома; д) осложнения острых отравлений (острая печеночная и почечная недостаточность, кровотечения и т. д.).

Основными задачами отделения по лечению острых отравлений являются: проведение в республике, крае, области, городе мероприятий по лечению и профилактике острых отравлений, оказание консультативной помощи лечебно-профилактическим учреждениям на прикрепленной территории, а также организационно-методическое руководство ими.

Часть II

ОСНОВНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Глава 6

ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

6.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Возникновение острых отравлений часто связано с использованием лекарственных средств для самолечения и с суицидальной целью. Острые отравления этими препаратами занимают в настоящее время ведущее место среди бытовых «химических болезней» в большинстве стран мира.

Основную группу лекарственных средств, вызывающих наибольшее число отравлений, составляют различные препараты психотропного действия, в частности барбитураты, бензодиазепины, фенотиазины и др. В последние годы заметно увеличивается удельный вес отравлений новыми лекарственными препаратами, обладающими психотропным эффектом — трициклическими антидепрессантами (амитриптилин), лепонексом, фенлипсином и др. Кроме того, значительную группу больных с данной патологией составляют лица, получившие отравления наркотическими и холинолитическими препаратами. Большинство видов лекарственных отравлений (кроме отравлений наркотическими средствами и барбитуратами) представляет собой новую токсикологическую патологию, поскольку они появились вследствие широкого их применения во внестационарной практике лечения различных заболеваний. Например, первые случаи отравления фенотиазинами отмечены в 50-х годах, бензодиазепинами — в 60-х, а производными имипрамина — в 70-х годах нашего столетия. В настоящее время отравления этими препаратами составляют более $^3/_4$ всех бытовых отравлений, причем их основная особенность заключается в развитии в большинстве случаев «смешанных» отравлений вследствие случайного или с суицидальной целью приема внутрь сразу нескольких видов лекарственных препаратов психотропного действия. При этом характерные

токсико-динамические особенности каждого из вызвавших отравление препаратов часто нивелируются.

Типичным представителем лекарственных средств психотропного действия с токсикологической точки зрения являются барбитураты.

6.2. ОТРАВЛЕНИЯ БАРБИТУРАТАМИ

6.2.1. Общие токсикологические сведения

Острые отравления барбитуратами впервые были отмечены вскоре после их внедрения в клиническую практику в самом начале XX в. в Германии. Первое сообщение об отравлении вероналом относится к 1903 г., когда он был впервые синтезирован в лаборатории Фишера. В дальнейшем расширению использования барбитуратов и появлению новых препаратов всегда сопутствовало увеличение случаев отравления ими. В нашей стране в 20-х годах отмечались единичные случаи смертельных отравлений барбитуратами, а в 50-х — уже несколько десятков таких случаев.

В настоящее время среди пациентов специализированных центров по лечению отравлений 10—15% составляют больные с отравлениями барбитуратами, среди отравлений со смертельными исходами эта патология составляет 3%. Общая больничная летальность при данной патологии равняется 1—3% и включает случаи смешанных отравлений различными лекарственными препаратами психотропного действия. При тяжелых отравлениях с развитием коматозного состояния летальность значительно выше и достигает 10—15%.

К препаратам барбитуровой кислоты относятся: длительно действующие барбитураты (8—12 ч) — фенобарбитал (люминал), барбитал (веронал), барбитал-натрий (мединал); барбитураты со средней продолжительностью действия (6—8 ч) — амитал-натрий (барбамил), этаминал-натрий (нембутал); барбитураты короткого действия (4—6 ч) — гексобарбитал. Кроме того, барбитураты содержатся в следующих лекарственных препаратах: тардиле, белласпоне, порошках Серейского, веродоне, бромитале, андипале, дипасалине, камфатале и др.

Барбитураты являются производными барбитуровой кислоты, получаемой при взаимодействии малоновой кислоты и мочевины. Если сама барбитуровая кислота снотворным эффектом не обладает, то ее производные являются широко известными снотворными средствами. Из многих сотен синтезированных препаратов в медицинской практике чаще

других применяются около 30 под 162 коммерческими названиями.

Барбитураты — белые или желтые кристаллические вещества, мало растворимые в воде и хорошо растворимые в жирах; большей растворимостью в воде и меньшей — в жирах обладают натриевые соли барбитуратов.

Все барбитураты при растворении образуют слабые кислоты, обратный логарифм константы диссоциации (pKa) которых составляет 7,2—8,0 (при физиологических условиях) или слабые основания.

Барбитураты легко всасываются в пищеварительном тракте (в желудке и тонкой кишке) способом пассивной диффузии, причем этот процесс значительно ускоряется в присутствии алкоголя. Наивысшая концентрация в плазме достигается для барбитала — через 4—8 ч, фенобарбитала — через 12—18 ч. Однако ослабление перистальтики кишечника в глубоком коматозном состоянии может стать причиной задержки барбитуратов в желудке до нескольких суток.

Барбитураты распределяются по всем тканям и биологическим жидкостям организма, однако концентрация их там может быть различной в зависимости от нескольких факторов: жирорастворимости, степени связи с белками, степени ионизации молекул, интенсивности кровотока в тканях и т. д.

К естественным процессам детоксикации при отравлении барбитуратами относятся: 1) перераспределение препаратов в организме в зависимости от степени силы связи с жирами и белками; 2) метаболические превращения в печени в менее активные и неактивные вещества; 3) выделение препаратов и их метаболитов с мочой; 4) развитие острой или хронической толерантности к препаратам у данного человека. Связь барбитуратов с белками плазмы в процентном отношении представляется в следующем виде: амитал-натрий — 50—60%; этаминал-натрий — 50—55%; фенобарбитал — 15%; барбитал — 5% общего количества препарата, поступившего в организм.

Свободная фракция барбитуратов в основном определяет физиологическую активность препарата. Гипопротеинемия, нарушение кислотно-основного состояния в сторону ацидоза, гипотермия тела ведут к увеличению активной фракции барбитуратов, что усиливает их токсический эффект.

Чем меньше связь барбитуратов с белками плазмы, тем

в большей степени они выделяются с мочой в неизмененном виде.

Повторное поступление барбитуратов в организм вызывает развитие толерантности к ним, а не кумуляции, что зависит от стимуляции активности микросомальных ферментов печени и снижения чувствительности со стороны ЦНС. Смертельной дозой барбитуратов считается одномоментный прием внутрь около 10 разовых лечебных доз каждого из препаратов или их смеси с большими индивидуальными различиями (фенобарбитал — 2 г, этаминал-натрий — 1 г).

6.2.2. Патогенез токсического действия

Барбитураты принадлежат к обширной группе лекарственных препаратов снотворного действия, обладающих способностью избирательного наркотического воздействия на ЦНС, которое приводит к угнетению всех ее основных функций.

6.2.3. Клиническая картина острых отравлений барбитуратами

Психоневрологические расстройства. Для коматозных состояний, вызванных угнетающим действием этих препаратов на ЦНС, характерна определенная стадийность. При этом последовательно развиваются оглушение и сопорозный глубокий сон (I стадия — легкие отравления), поверхностная кома с повышением или снижением сухожильных рефлексов и реакции зрачков на свет (II стадия — средней тяжести отравления) и, наконец, глубокая кома с арефлексией и отсутствием реакции на болевое раздражение (III стадия — тяжелые отравления), протекающая наиболее тяжело, с выраженными нарушениями функций дыхания и кровообращения. Заметная динамика неврологических симптомов отравления и отсутствие стойкой очаговой симптоматики помогают отличать эти коматозные состояния от ком, вызванных нарушением мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмой.

Данные ЭЭГ позволяют получить характерные для каждой стадии отравления типы изменения электрической активности мозга. Например, для поверхностной комы характерно появление так называемых барбитуровых веретен — электроактивности с преобладанием частот 14—16 колебаний в секунду и амплитудой 100—140 мкВ, а в состоянии

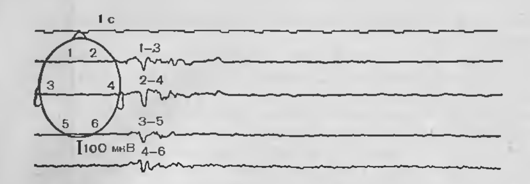


Рис. 12. ЭЭГ при глубокой барбитуровой коме. Объяснение в тексте.

глубокой комы обычно регистрируется высоковольтная полиритмия с периодами полного электрического молчания мозга (рис. 12).

Нарушения дыхания. Нарушения внешнего дыхания являются наиболее частыми и грозными осложнениями коматозных состояний, отмечаются у 11% больных с данной патологией и требуют незамедлительного проведения дыхательной реанимации.

Аспирационно-обтурационная форма нарушений дыхания вызвана явлениями механической асфиксии вследствие бронхореи и гиперсаливации, западения языка, ларингобронхоспазма или аспирации при неправильном проведении промывания желудка в коматозном состоянии. *Центральная форма* нарушений дыхания проявляется в виде центральной гиповентиляции при свободной или восстановленной проходимости дыхательных путей и вызвана прямым угнетающим действием токсической дозы барбитуратов и других снотворных средств на продолговатый мозг. Наиболее длительные и тяжелые расстройства дыхания отмечаются при сочетании обтурационных и центральных дыхательных нарушений. Имеется явное преобладание центральной и смешанной форм нарушений дыхания при глубоком коматозном состоянии и обтурационной формы — в стадии поверхностной комы, в основном за счет развития выраженной бронхореи.

После ликвидации указанных выше острых нарушений внешнего дыхания основной причиной дыхательной недостаточности у больных становятся воспалительные процессы в легких — пневмонии и трахеобронхиты, которые отмечаются в 6,3% случаев. Чаще всего пневмония развивается в стадии глубокого коматозного состояния (у 41,5% больных). Обычно возникает двусторонняя ниж-

иедолевая пневмония, имеющая очаговый или сливной характер.

Возникновение различных форм нарушения внешнего дыхания сопровождается отчетливым нарушением КОС крови. При обтурационной и центральной формах развиваются явления респираториого ацидоза, которые купируются при восстановлении проходимости дыхательных путей и проведении искусственного аппаратного дыхания; при смешанной форме отмечаются комбинированные явления респираторного и метаболического ацидоза, что обусловливает более тяжелое клиническое состояние этой группы больных.

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Основными клиническими симптомами нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы при данной патологии являются тахикардия и гипотония, сопровождающиеся приглушением тонов сердца, появлением функционального систолического шума и расширением левой границы относительной тупости сердца. Наиболее типичными изменениями ЭКГ являются синусовая тахикардия, увеличение электрической систолы, изменения конечной части желудочкового комплекса (снижение *ST* ниже изолинии, негативация зубца *T*). Указанные изменения отражают дистрофические процессы в миокарде, наиболее часто отмечаются при глубоком коматозном состоянии, имеют динамический характер и полностью обратимы в случаях выздоровления больных.

Трофические расстройства и нарушения функции почек. Заметное место в клинической симптоматике острых отравлений снотворными препаратами занимают трофические расстройства, отмеченные у 6,3% больных в виде буллезного дерматита и некротического дерматомиозита, протекающего по типу быстроразвивающихся пролежней. Преимущественное развитие указанных расстройств в коматозном состоянии и безусловное влияние так называемого позиционного давления на пораженные участки массой собственного тела больного указывают на местные расстройства кровообращения и снижение трофических функций нервной системы как основные факторы в патогенезе этих осложнений.

Возникновение нарушенных функций почек при данной патологии в основном связано с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности (коллапс), вызывающим явления олигурии вследствие резкого нарушения почечного кровообращения.

6.2.4. Дифференциальная диагностика

Определение количественного содержания барбитуратов в крови методом спектрофотометрии позволяет отметить определенную зависимость развития коматозного состояния от уровня этих препаратов в крови. Так, поверхностная кома (II стадия отравления) наблюдается при содержании нембутала в крови в количестве около 10 мкг/мл, барбамила — около 30 мкг/мл, а люминала — более 50 мкг/мл. Концентрация барбитуратов в цереброспинальной жидкости примерно соответствует их содержанию в крови, а в моче значительно выше, но не зависит от глубины коматозного состояния. Таким образом, количественное определение барбитуратов значительно облегчает дифференциальную диагностику отравлений при коме неясной этиологии.

6.2.5. Патоморфологические данные

Патоморфологические изменения мозга представляют собой картину токсико-гипоксической энцефалопатии с острыми дисциркуляционными гемо- и ликвородинамическими расстройствами. Свидетельством тому служат ишемические изменения нейронов, дистрофические изменения астроцитарной глии, нарушения цитоархитектоники коры с очаговым выпадением нейронов, отек мягких мозговых оболочек и множественные периваскулярные кровоизлияния.

6.2.6. Комплексное лечение

Для лечения острых отравлений снотворными и седативными средствами применяются следующие основные виды лечебных мероприятий:

1) реанимационная помощь и симптоматическая терапия, направленная на восстановление и поддержание функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, профилактику и лечение пневмонии и трофических расстройств. Эти мероприятия включают проведение интубации больных в коматозном состоянии или трахеостомии при длительности комы более $1^1/_2$ сут, искусственного аппаратного дыхания при центральной гиповентиляции, внутривенной инфузионной терапии плазмой, растворами глюкозы и электролитов, применение сердечно-сосудистых средств (норадреналин) и гормонов при гипотонии, активной антибиотикотерапии при пневмонии.

Традиционный метод интенсивной стимулирующей те-

рапии большими дозами аналептиков оказался неэффективным при глубокой осложненной коме в условиях длительного поступления снотворных препаратов из желудочно-кишечного тракта и, кроме того, опасным вследствие возможного развития судорожных состояний и осложнений со стороны дыхательной системы. Поэтому применение аналептиков (камфора, кордиамин, кофеин, эфедрин) возможно только в терапевтических дозах, обеспечивающих положительную динамику данных ЭЭГ у больных в состоянии поверхностной комы. Для лечения гипоксического повреждения ЦНС рекомендуется витаминотерапия (до 8—10 мл 5% раствора витаминов B_1 и B_6 в сутки внутримышечно; витамин B_{12} до 800 γ, до 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутривенно) после проведения первичных реанимационных мероприятий;

2) детоксикационные мероприятия, направленные на ускорение ликвидации угнетающего действия снотворных препаратов путем максимальной стимуляции диуреза или методов искусственной детоксикации. Последние используются только во II—III стадии отравлений.

Наиболее широко используется метод форсированного осмотического диуреза с помощью мочевины или маннитола, применяемый по специальной методике (см. главу IV). При этом наблюдается быстрое снижение концентрации барбитуратов в крови, сопровождающееся положительной динамикой клинических данных. Однако применение этого метода возможно лишь при полной сохраииости выделительной функции почек.

Значительной эффективиостью, особенно при высокой концентрации в крови барбитуратов длительного действия, отличается метод гемодиализа аппаратом «искусственная почка». Однако наивысшая скорость падения концентрации барбитуратов в крови отмечается при использовании метода гемосорбции, что сопровождается более быстрой положительной динамикой клинических данных. Кроме того, гемосорбция эффективна при отравлениях другими психотропными средствами небарбитурового ряда, которые плохо выводятся из организма при гемодиализе, например фенотиазины, бензодиазепины и т. д.

При выраженной гипотонии и экзотоксическом шоке более выгодным является метод перитонеального диализа, который иесколько уступает указанным выше методам по скорости выведения некоторых барбитуратов, но возможен для применения у самого тяжелого контингента больных.

Таким образом, комплексный метод лечения отравлений

психотропными средствами состоит в одновременном проведении реанимационных и симптоматических лечебных мероприятий и активных методов ускоренного очищения организма при строгом учете вида препарата, вызвавшего отравление, особенностей применяемого метода детоксикации и тяжести состояния больного.

6.2.7. Хронические отравления

При длительном приеме средств психотропного действия в наркотической дозе развиваются явления, сходные с наркоманией или хроническим алкоголизмом. Длительное (несколько месяцев подряд) применение барбитуратов ведет к заметному изменению характера и поведения человека. Появляются повышенная раздражительность, отсутствие интереса к своему внешнему виду, снижение интеллектуальных способностей, развиваются неврологическая симптоматика (снижение сухожильных рефлексов) и вегетативные расстройства (тахикардия, потливость и т. д.). Наиболее ярким проявлением развившейся токсикомании к лекарственным препаратам психотропного действия является развитие абстинентного синдрома. При барбитуровой токсикомании он протекает более тяжело, чем при морфиновой наркомании или алкоголизме.

Первая фаза абстинентного синдрома развивается через 16—20 ч после последнего приема барбитуратов и характеризуется беспокойством, слабостью, нарастающим тремором рук, бессонницей. Через 24—30 ч эта симптоматика становится более яркой, присоединяются тошнота, рвота, боли в животе. Наибольшего развития эти симптомы достигают на 2—3-й день воздержания. Могут появиться клонико-тонические судороги вплоть до развернутого эпилептического статуса, зрительные галлюцинации, дезориентация и другие симптомы делириозного синдрома с гипертермией, двигательным возбуждением и коллапсом. Отмечены случаи летальных исходов.

Лечение хронических отравлений этими препаратами состоит в полной их отмене, витаминотерапии (витамины B_1, B_6, E), психотерапии. Лечение абстинентного синдрома должно проводиться комплексно. Необходимо внутривенное введение глюкозо-электролитной смеси с витаминами B_1 и B_6, нейролептиков (галоперидол). Хороший и быстрый эффект дает гемосорбция.

6.3. ДРУГИЕ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

6.3.1. Отравления производными фенотиазина

Препараты: аминазин (хлорпромазин), пропазин, левомепромазин (тизерцин), алимемазин (терален), метеразин, френолон, трифтазин (стелазин), мажептил, неулептил.

Токсикокинетика. Детоксикация препаратов фенотиазинового ряда происходит в печени, выделение — через кишечник и почки (не более 8% принятой дозы) в течение 1—3 сут. Токсическая доза — более 500 мг. Смертельная доза — 5—10 г. Токсическая концентрация в крови — 1—2 мг/л, смертельная — 3—12 мг/л.

Избирательное токсическое действие — психотропное и нейротоксическое, обусловленное угнетением ретикулярной формации мозга, а также ганглиолитическим и адренолитическим свойствами препаратов.

Клинические признаки и диагностика. Резкая слабость, головокружение, сухость во рту, тошнота. Возможно появление судорог, потеря сознания. Состояние поверхностной комы, сухожильные рефлексы повышены, зрачки сужены. Отмечаются учащение пульса, снижение артериального давления без цианоза, кожные аллергические реакции. По выходе из комы возможны явления паркинсонизма. При разжевывании драже аминазина возникает гиперемия и отек слизистой оболочки рта, у детей отмечается выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта.

Неотложная помощь. 1. Промывание желудка, назначение солевого слабительного, форсированный диурез без ощелачивания плазмы. Перитонеальный диализ, детоксикационная гемосорбция.

2. При гипотонии назначают 1—3 мл 10% раствора кофеина, 2 мл 5% раствора эфедрина подкожно, 4 мл 6% раствора витамина B_6 внутримышечно; при паркинсонизме — внутрь по 50—75 мг/сут депаркина или мелипрамина. Лечение острой сердечно-сосудистой недостаточности.

6.3.2. Отравления трициклическими антидепрессантами

Препараты: амитриптилин (триптизол), имизин (мелипрамин, имипрамин, тофранил).

Токсикокинетика. Препараты быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, связываются с белками плазмы, подвергаются частичному метаболизму в печени, выделяются с мочой в течение 1—4 сут. Токсическая доза — 500 мг, смертельная — 1200 мг. Токсическая концентрация в крови — 400 мкг/л, смертельная — 10—20 мг/л.

Избирательное токсическое действие. Психотропное, нейро- и кардиотоксическое действие, которое обусловлено стимуляцией адренергических процессов в мозге, блокированием холинорецепторов, прямым токсическим влиянием на проводящие пути сердца и миокард.

Клинические признаки и диагностика. В легких случаях отмечаются сухость во рту, нарушение зрения, психомоторное возбуждение, ослабление перистальтики кишечника, задержка мочи, мышечные подергивания и гиперкинезы, при тяжелых отравлениях (после приема 1000 мг и более) — спутанность сознания вплоть до глубокой комы, приступы клонико-тонических судорог по типу эпилептиформных. Развиваются расстройства сердечной деятельности (бради- и тахиаритмии, внутрисердечная блокада, фибрилляция желудочков), острая сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс). Возможно развитие токсической дистрофии печени, гипергликемии, пареза кишечника.

Неотложная помощь. 1. Повторное промывание желудка, форсированный диурез. В тяжелых случаях применяют детоксикационную гемосорбцию, перитонеальный диализ.

2. При тахиаритмии вводят 1 мл 0,05% раствора прозерина внутримышечно или 1 мл 0,05% раствора физостигмина подкожно или внутривенно повторно через 1 ч до урежения пульса (60—70 в минуту), 400 мл 5—10% раствора лактата натрия, 100 мг лидокаина, 1—5 мл 0,1% раствора индерала внутривенно. При брадиаритмии назначают 1 мл 0,1% раствора атропина подкожно или внутривенно повторно через 1 ч. При судорогах и возбуждении вводят 5—10 мг диазепама внутривенно или внутримышечно.

6.3.3. Отравления атропином (белладонна, белена, дурман)

Токсикокинетика. Быстро всасывается через слизистые оболочки и кожные покровы, гидролизуется в печени. Выводится с мочой, около 13% — в неизмененном виде в течение 14 ч.

Избирательное токсическое действие.

Блокада холинергических рецепторов центральной и периферической нервной системы.

Клинические признаки и диагностика. Сухость во рту и глотке, расстройство речи и глотания, нарушение ближнего видения, диплопия, светобоязнь, сердцебиение, одышка, головная боль. Кожа красная, сухая, пульс частый, зрачки расширены, на свет не реагируют. Психическое и двигательное возбуждение, зрительные галлюцинации, бред, эпилептиформные судороги с последующей потерей сознания и развитием комы с выраженным холинолитическим синдромом.

Неотложная помощь. 1. При пероральном отравлении проводят промывание желудка через зонд, обильно смазанный вазелиновым маслом; форсированный диурез.

2. В коматозном состоянии при отсутствии резкого возбуждения вводят 1 мл 0,05% раствора подкожно повторно или 0,003 г физостигмина (1 мл 0,005% раствора физостигмина).

3. При возбуждении назначают 2 мл 2,5% раствора аминазина, 2 мл 1% раствора промедола подкожно, 5—10 мг диазепама внутривенно. При резкой гипертермии вводят 10—20 мл 4% раствора амидопирина внутримышечно, накладывают пузыри со льдом на голову и паховые области, проводят обертывание влажной простыней и обдувание вентилятором.

6.3.4. Отравления производными бензодиазепина

Препараты: хлозепид (элениум, хлордиазепоксид, напотон, либриум), сибазон (диазепам, седуксен, валиум, реланиум), нозепам (оксазепам, тазепам), нитразепам (эуноктин, радедорм).

Токсикокинетика. Всасываются в желудке и тонкой кишке, связываются с белками плазмы, детоксикация — в печени, выведение с мочой и калом. Смертельная доза 1—2 г (большие индивидуальные различия). Токсическая концентрация в крови — 5—20 мг/л, смертельная — более 50 мг/л.

Избирательное токсическое действие. Психотропное, нейротоксическое действие, обусловленное торможением ЦНС, ослаблением процессов возбуждения подкорковых образований, торможением вставочных нейронов спинного мозга и таламуса (центральная миорелаксация).

Клинические признаки и диагностика см. 6.2.3.

Неотложная помощь. 1. Форсированный диурез без ощелачивания крови, перитонеальный диализ, детоксикационная гемосорбция. См. 6.2.3.

6.3.5. Отравления морфином и другими наркотическими анальгетиками группы опия

Препараты: опий, героин, дионин, кодеин, морфин.

Токсикокинетика. Быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта при энтеральном введении, детоксикация происходит в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой (до 90%), 75% препаратов выводится с мочой в 1-е сутки в виде конъюгатов. Смертельная доза морфина при приеме внутрь 0,5—1,0 г, при внутривенном введении — 0,2 г. Смертельная концентрация в крови 0,1—4,0 мг/л. Все препараты особенно высокотоксичны для детей младших возрастных групп. Смертельная доза для детей до 3 лет: кодеина — 400 мг, героина — 20 мг.

Избирательное токсическое действие. Психотропное, нейротоксическое действие, обусловленное наркотическим воздействием на ЦНС, угнетающим влиянием на таламические области, понижением возбудимости дыхательного и кашлевого центра, возбуждением центра блуждающих нервов.

Клинические признаки и диагностика. При приеме внутрь или парентеральном введении токсических доз препаратов развивается коматозное состояние, для которого характерны значительное сужение зрачков с ослаблением реакции на свет, гиперемия кожи, гипертонус мышц, иногда клонико-тонические судороги. В тяжелых случаях часто наблюдается нарушение дыхания и развитие асфиксии: резкий цианоз слизистых оболочек, расширение зрачков, брадикардия, коллапс, гипотермия. При тяжелых отравлениях кодеином возможны нарушения дыхания при сохранением сознании больного, а также значительное падение артериального давления.

Неотложная помощь. 1. Повторное промывание желудка (даже при парентеральном введении морфина), активированный уголь внутрь, солевое слабительное. Форсированный диурез с ощелачиванием крови. Детоксикационная гемосорбция.

2. Введение 3—5 мл 0,5% раствора налорфина внутривенно.

3. Введение подкожно и внутривенно: 1—2 мл 0,1% раствора атропина, 2 мл 10% раствора кофеина, 2 мл кордиамина. Согревание тела, введение 3 мл 5% раствора витамина B_1 внутривенно повторно. Ингаляция кислорода, искусственное дыхание.

6.3.6. Отравления хинином

Препараты: хинина гидрохлорид, дигидрохлорид, сульфат.

Токсикокинетика. Всасывается преимущественно в тонкой кишке, максимальная концентрация в плазме через 30 мин после приема, 60—90% препарата окисляется в печени, основная часть выводится с мочой. Смертельная доза около 10 г. Смертельная концентрация в крови — 12 мг/л.

Избирательное токсическое действие. Психотропное, нейро- и кардиотоксическое действие, которое связано с угнетением ЦНС, развитием дистрофии зрительного нерва, снижением возбудимости миокарда.

Клинические признаки и диагностика. Для легкого отравления характерны: головная боль, головокружение, шум в ушах, нарушение зрения, диспепсические явления, рвота, жидкий стул, боли в животе. В тяжелых случаях преобладают явления сердечно-сосудистой недостаточности, учащение пульса и падение артериального давления, нарушение проводимости миокарда. Возможно развитие клонико-тонических судорог, глубокого коматозного состояния с расширением зрачков и отсутствием их реакции на свет, нарушением дыхания. Иногда наблюдаются токсическое поражение печени, атрофия зрительного нерва.

Неотложная помощь. 1. Внутрь активированный уголь, промывание желудка, солевое слабительное 30 г. Форсированный диурез с ощелачиванием крови, ранний гемодиализ, гемосорбция.

2. Введение 400 мл 40% раствора глюкозы внутривенно капельно, 10 ЕД инсулина, 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутримышечно, до 300 мг в сутки гидрокортизона. Назначение сердечно-сосудистых средств. Для предотвращения амблиопии проводят люмбальную пункцию, назначают витамины B_1, A, 10 мл 1% раствора никотиновой кислоты внутривенно. Лечение токсической дистрофии печени.

6.3.7. Отравления клофелином (гемитон, катапресан, клонидин)

Токсикокинетика. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, окисляется в печени, выводится с мочой. Токсическая доза около 0,5 мг.

Избирательное токсическое действие. Психотропное и кардиотоксическое, обусловленное влиянием на адренореактивные системы.

Клинические признаки: головокружение, слабость, оглушение с расстройством ориентации и памяти. Снижение артериального давления, выраженная брадикардия.

Неотложная помощь. 1. Промывание желудка, активированный уголь внутрь. Форсированный диурез.

2. Для снятия брадикардии — 1—2 мл 0,1% раствора атропина подкожно повторно.

3. Назначение сердечно-сосудистых средств, постельный режим.

Глава 7

ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ И ЕГО СУРРОГАТАМИ

7.1. Распространение отравлений

Алкогольные отравления в течение многих лет занимают ведущее место среди бытовых отравлений в нашей стране по абсолютному числу летальных исходов: более 60% всех смертельных отравлений обусловлено данной патологией. Около 98% летальных исходов наступает до оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе и лишь 1—2% больных погибают в медицинских учреждениях. Среди госпитализированных около 90% составляют больные хроническим алкоголизмом. Понятие «хронический алкоголизм» для обозначения совокупности патологических изменений, возникающих в организме под влиянием длительного и неумеренного приема алкоголя, введено шведским врачом и общественным деятелем М. Гуссом в 1849 г. Профилактикой и лечением хронического алкоголизма занимаются психиатры, поскольку основным проявлением этого заболевания служат расстройства психической сферы жизнедеятельности человека.

Винный спирт впервые научились получать в VI—VII вв. н. э. в арабских странах, где его назвали «аль кеголь», что означает «одурманивающий».

Употребление крепких спиртных напитков быстро распространилось по Европе, и уже в эпоху позднего средневековья изготовление алкоголя стало отраслью пищевой промышленности. Значительно возросло производство и потребление крепких спиртных напитков в XVIII—XIX вв.

Распространению алкогольных напитков на Руси в немалой степени способствовали царские указы. Так, Борис Годунов приказал повсеместно открыть «царские кабаки», в которых продавалось «хлебное вино», т. е. водка. Это привело к столь быстрому распространению пьянства, что в 1652 г. был созван специальный церковный Собор, который по предложению патриарха Никона ввел ограничения в продаже водки. Однако через 7 лет эти ограничения были отменены царской грамотой, так как сбыт крепких спиртных напитков приносил большой доход в царскую казну.

В начале нашего века организованная борьба с распространением пьянства и отравлений алкоголем нередко стала принимать категорический характер в виде установления «сухого закона» с полным запрещением продажи спиртных напитков (в Скандинавских странах, США, России и др.). Однако эти крайние меры не оправдали себя, так как на фоне заметного уменьшения общего количества отравлений алкоголем значительно увеличилось число смертельных отравлений в результате подпольной реализации самодельных алкогольных напитков, обладающих высокой токсичностью.

Борьба с пьянством и алкоголизмом является важной социальной задачей, которая решается с привлечением различных административных и общественных организаций.

7.2. ОСТРОЕ АЛКОГОЛЬНОЕ ОТРАВЛЕНИЕ (АЛКОГОЛЬНАЯ КОМА)

7.2.1. Общие токсикологические сведения

Острые отравления алкоголем обычно связаны с приемом этилового спирта или различных алкогольных напитков с содержанием этилового спирта более 12%.

Этиловый спирт (этанол C_2H_5OH) — бесцветная жидкость, молекулярная масса 46,07, температура кипения 78,4 °С, смешивается с водой в любых соотношениях.

В токсикокинетике этанола выделяют две четко выраженные фазы распределения: резорбции (всасывания) и элиминации (выделения). В первой фазе насыщение этанолом органов и тканей происходит значительно быстрее, чем его биотрансформация и выделение, вследствие чего наблюдается повышение его концетрации в крови. Он легко проникает через клеточные мембраны, быстро всасывается в желудке (20%) и тонкой кишке (80%), в среднем через $1^1/_2$ ч его концентрация в крови достигает максимального уровня. В органах с интенсивным кровоснабжением (мозг, печень, почки) динамическое равновесие концентрации этанола в крови и тканях устанавливается в течение нескольких минут. Малоконцентрированные спиртные напитки (до

30%) всасываются быстрее. Пищевые массы в желудке замедляют всасывание алкоголя вследствие их адсорбционных свойств. При приеме натощак, при повторных приемах, а также у людей с заболеваниями желудка (гастрит, язвенная болезнь) скорость резорбции значительно выше. В печени 90% поступившего в организм этанола подвергается окислению (скорость окисления 6—7 г/ч) с участием фермента алкогольдегидрогеназы по следующей схеме: этанол ⟶ ⟶ ацетальдегид ⟶ уксусная кислота ⟶ углекислый газ и вода ($C_2H_5OH \longrightarrow CH_3CHO \longrightarrow CH_3COOH \longrightarrow CO_2 + H_2O$).

В обычных условиях незначительная доля этанола (1—2%) окисляется до ацетальдегида ферментом каталазой, который находится во всех тканях (мышцы и др.). Эта доля значительно увеличивается при алкогольных эксцессах и является важной составной частью механизма развития острой и хронической толерантности к алкоголю. Около 10% всосавшегося алкоголя выделяется в неизмененном виде через легкие и почки в течение 7—12 ч. Для определения указанных выше фаз распределения этанола (что имеет большое диагностическое и судебно-медицинское значение) подсчитывают соотношение уровней его концентрации в моче и крови. В фазе резорбции это среднее соотношение <1, а в фазе элиминации — всегда >1.

7.2.2. Патогенез токсического действия

Этанол отличается психотропным действием, связанным с наркотическим влиянием на ЦНС, ослабляющим тормозной процесс. При тяжелых отравлениях наступает ослабление процессов возбуждения, что обусловлено изменением метаболизма мозговой клетки, нарушением функции медиаторных систем, снижением утилизации кислорода.

Наркотический эффект этанола зависит от : а) скорости резорбции (чем выше скорость нарастания концентрации алкоголя в крови, тем выраженнее наркотическое действие при идентичных концентрациях у одного и того же больного); б) фазы интоксикации (в фазе резорбции наркотический эффект этанола выше, чем в фазе элиминации при одинаковых концентрациях в крови); в) концентрация в крови; г) степени развития толерантности больного к алкоголю. Важную роль в токсическом действии алкоголя играет развитие метаболического ацидоза, источником которого являются кислые продукты его биотрансформации (ацетальдегид, уксусная кислота).

Смертельная доза этанола при однократном приеме со-

ставляет от 4 до 12 г на 1 кг массы тела (в среднем 300 мл 96% этанола при отсутствии толерантности к нему). Алкогольная кома развивается при концентрации этанола в крови около 3 г/л, а смертельной концентрацией является 5—6 г/л.

7.2.3. Клиническая картина алкогольного отравления

В клиническом течении острого отравления алкоголем можно выделить наиболее характерные патологические синдромы. В *токсикогенной стадии* наибольшее значение имеют коматозное состояние и другие неврологические расстройства, нарушения внешнего дыхания, функции сердечно-сосудистой системы; в *соматогенной стадии* — психоневрологические расстройства, воспалительные поражения органов дыхания, миоренальный синдром.

В токсикогенной стадии отравления тяжесть состояния больного определяется глубиной комы и сопутствующими осложнениями. Выделяются две фазы алкогольной комы в двух вариантах течения: 1) фаза поверхностной комы (неосложненная и осложненная); 2) фаза глубокой комы (неосложненная и осложненная).

Фаза поверхностной комы проявляется потерей сознания, отсутствием контакта с окружающими, снижением корнеальных, зрачковых рефлексов, резким угнетением болевой чувствительности. Отмечается непостоянство неврологической симптоматики: снижение или повышение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, появление патологических глазных симптомов («игра зрачков», плавающие движения глазных яблок, анизокория), которые носят преходящий характер. Повышение мышечного тонуса сопровождается тризмом жевательной мускулатуры, появлением менингеальных симптомов, миофибрилляцией с преимущественной локализацией в области грудной клетки и шеи. Величина зрачков может быть различной, но чаще наблюдается миоз. В клиническом течении поверхностной алкогольной комы выделяют две стадии, основываясь на различиях в реакции на болевое раздражение. В I стадии укол или давление в болевых точках тройничного нерва сопровождается расширением зрачков, мимической реакцией мышц лица, защитными движениями рук. Подобную реакцию вызывают воздействие нашатырного спирта (вату, смоченную 25% раствором нашатырного спирта, подносят к носу на расстоянии 3—5 см), а также лечебные мероприятия (промывание желудка, подкожные инъекции и др.). Во II стадии в ответ на подобные раздражения появляются

лишь слабовыраженный гипертонус рук и ног, миофибрилляции; зрачковая реакция непостоянна.

Содержание алкоголя в крови при поверхностной алкогольной коме имеет большой диапазон (2—6 г/л в крови и 2,5—8,0 г/л в моче), что зависит от разной степени выраженности острой и хронической толерантности к алкоголю, сохранности функций печени и т. д.

Фаза глубокой комы выражается полной утратой болевой чувствительности, отсутствием или резким снижением корнеальных, зрачковых, сухожильных рефлексов, мышечной атонией, снижением температуры тела. Содержание алкоголя в крови и моче также колеблется в довольно широких пределах (соответственно 3,0—7,5 и 3,0—8,5 г/л).

Таким образом, неврологическая симптоматика алкогольной комы, особенно глубокой, является лишь вариантом наркотической комы и может встречаться при коматозных состояниях любой другой этиологии.

Электроэнцефалограмма при различных по глубине алкогольных комах имеет характерные изменения: при поверхностной коме — дезорганизованная замедленная основная активность (8—10 кол/с с амплитудой 10—80 мкВ), на фоне которой регулярно возникают синхронные вспышки дельта-активности (1—4 кол/с с амплитудой 60—180 мкВ) и тета-активности (4—7 кол/с с амплитудой 50—100 мкВ). При глубокой коме отмечается мономорфная синусоидальная дельта-активность (1—4 кол/с с амплитудой 100—240 мкВ), на фоне которой регистрируются единичные элементы основной активности мозга (рис. 13).

Нарушения внешнего дыхания вызываются различными обтурационно-аспирационными осложнениями в виде западения языка, гиперсаливации и бронхореи, аспирации рвотных масс, ларингобронхоспазма. Клинически они характеризуются стридорозным учащенным дыханием, аритмией и дезорганизацией акта дыхания, акроцианозом, набуханием шейных вен, крупнопузырчатыми хрипами над крупными бронхами. Аспирация содержимого желудка нередко приводит к развитию ателектазов легких или синдрома Мендельсона.

Нарушение дыхания по центральному типу — более редкое осложнение, встречается при данной патологии только в состоянии глубокой комы. Наиболее тяжелые дыхательные нарушения отмечаются при сочетании двух указанных форм, что является ведущей причиной смерти больных в остром периоде отравления на догоспитальном этапе при отсутствии медицинской помощи.

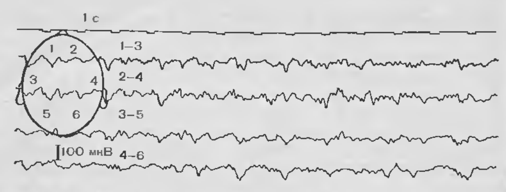


Рис. 13. ЭЭГ при глубокой алкогольной коме. Объяснение в тексте.

Расстройства дыхания сопровождаются нарушением КОС крови. Метаболический ацидоз, сопровождающий алкогольную кому, компенсируется в какой-то степени дыхательным алкалозом, срыв компенсаторных возможностей приводит к развитию комбинированного декомпенсированного ацидоза.

Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы при алкогольной коме неспецифичны. Наиболее постоянным клиническим симптомом, независимо от глубины коматозного состояния, в большинстве случаев является тахикардия.

Артериальное давление у больных в состоянии поверхностной комы колеблется от умеренной гипертонии до незначительной гипотонии, а затем выравнивается. В глубокой коме с нарастанием угнетения стволовых механизмов регуляции сосудистой системы происходит снижение сосудистого тонуса, что обусловливает падение артериального давления вплоть до коллапса.

Исследование центральной гемодинамики свидетельствует о явлениях гиповолемии, наиболее выраженных при глубокой коме. Повышение гематокрита крови, нарушения свертывающей системы крови в сторону гиперкоагуляции в сочетании с ацидозом и общей гипотермией приводят к нарушению реологических свойств крови, что обусловливает расстройства микроциркуляции. Клиническими проявлениями их являются бледность и мраморность кожных покровов, акроцианоз, инъецированность склер.

Изменения ЭКГ (снижение сегмета *ST*, негативация зубца *T*, экстрасистолия) наиболее часто отмечаются при глубокой коме, носят непостоянный характер и являются обратимыми. Эти нарушения вторичны, они связаны с общими изменениями гомеостаза при алкогольной коме. Явного кардиотоксического действия этанола при весьма высоких концентрациях его в крови не отмечается. Наблюдаемые расстройства гемодинамики связаны в основном с нарушением регуляции сосудистого тонуса. Однако при наличии хронических сердечно-сосудистых заболеваний, особенно алкогольной кардиомиопатии, возможно развитие стойких нарушений ритма и проводимости сердца.

Поздние осложнения, возникающие в соматогенной стадии, касаются прежде всего нервно-психической сферы организма.

Выход из алкогольной комы протекает неоднородно. У большинства больных наблюдаются периоды психомоторного возбуждения. После истощения двигательной активности возбуждение сменяется состоянием сна. В просоночном состоянии у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, периоды психомоторного возбуждения удлиняются, а периоды засыпания укорачиваются.

При двигательном возбуждении иногда отмечаются короткие эпизоды иллюзорного восприятия окружающего, слуховые и зрительные галлюцинации. Они сопровождаются чувством страха и тревоги, а после выздоровления оцениваются больными как сон, перемежающийся с явью.

Значительно реже, как правило, у лиц без длительного алкогольного анамнеза, переход от комы к сознанию сопровождается адинамией, сонливостью, астенизацией без явлений психомоторного возбуждения.

Тяжелое отравление иногда провоцирует развитие судорожного синдрома, который наиболее часто возникает в первые часы после выхода из коматозного состояния. Приступ клинико-тонических судорог сопровождается нарушением дыхания вследствие тризма жевательной мускулатуры, бронхореи и гипертонуса скелетных мышц, однако разрешается обычно благополучно в течение нескольких минут с последующей заторможенностью и астенизацией больных. Судорожный синдром развивается у лиц, страдающих алкогольной энцефалопатией, и подобные припадки у этих больных, как правило, отмечаются анамнестически.

В посткоматозный период у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, развивается синдром похмелья. Если в комплексе лечебных мероприятий его лечению уделяется недостаточно внимания, то у некоторых больных развивается алкогольный делирий, который имеет некоторые отличия от классически протекающей белой горячки. У лиц, перенесших алкогольную кому, делириозный синдром раз-

вивается непосредственно после выхода из коматозного состояния либо спустя несколько часов, т. е. практически без периода воздержания от алкоголя. Он сравнительно легко поддается лечению, имеет абортивную, митигированную форму течения.

Другим, более редким, осложнением является алкогольный амавроз. Резко прогрессирующая потеря зрения вплоть до полной слепоты развивается в течение нескольких минут. При этом ширина зрачков соответствует освещенности, сохраняется живой зрачковый рефлекс. Алкогольный амавроз, вероятно, имеет психогенный характер и проходит самостоятельно, зрение восстанавливается полностью в течение нескольких часов.

Воспалительные поражения органов дыхания — трахеобронхиты и пневмонии — являются одними из наиболее частых поздних осложнений, которые встречаются у лиц, перенесших аспирационно-обтурационные нарушения дыхания во время коматозного состояния. Они отличаются бурным (1-е сутки) развитием и течением. Пневмонии локализуются преимущественно в нижнезадних отделах легких.

Одним из редких, но наиболее тяжелых осложнений являются миоренальный синдром. Неудобное положение больных в коматозном состоянии (подвернутые под себя, согнутые в суставах конечности) приводит к сдавлению магистральных сосудов конечностей и нарушению их кровоснабжения. Общие расстройства микроциркуляции при алкогольной коме усугубляются локальным (вследствие давления массой собственного тела), так называемым позиционным давлением на отдельные группы мышц, в результате чего развивается ишемический коагуляционный некроз мышц. При возвращении сознания больные жалуются на боль, ограничение движений, нарастающий отек пораженных конечностей. Отек имеет плотную, деревянистую консистенцию, циркулярно охватывает конечность, иногда в зависимости от площади поражения распространяется на ягодицу или грудную клетку, как правило, с одной стороны тела. В результате сдавления нервных стволов развиваются невриты со снижением всех видов чувствительности. Миоренальный синдром сопровождается выделением в 1—2-е сутки грязно-бурой мочи, содержащей миоглобин, и развитием токсической нефропатии. При запоздалом или недостаточно интенсивном лечении развивается острая почечная недостаточность.

7.2.4. Дифференциальная диагностика алкогольной комы

Диагностика алкогольной комы основывается прежде всего на клинической картине отравления, данных ЭЭГ и лабораторных данных.

Отсутствие явной положительной динамики в состоянии коматозного больного в течение 3 ч на фоне проводимой терапии свидетельствует о нераспознанных осложнениях (черепно-мозговая травма, ателектазы легких и т. д.) или ставит под сомнение правильность диагностики алкогольной комы.

Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика данного заболевания с коматозными состояниями, вызванными следующей патологией, сочетающейся с алкогольным опьянением:

1) черепно-мозговой травмой, острым нарушением мозгового кровообращения;

2) отравлениями ложными суррогатами алкоголя (хлорированные углеводороды, метанол, этиленгликоль);

3) отравлениями снотворными и наркотическими препаратами, транквилизаторами;

4) гипогликемической комой.

Из современных экспресс-методов количественного определения этанола бесспорным преимуществом обладает газожидкостная хроматография, позволяющая попутно с основным исследованием выявить в биологических жидкостях ряд веществ, характеризующихся наркотическим действием (метанол, высшие спирты, хлорированные углеводороды и т. д.).

Средняя концентрация алкоголя в крови при поступлении больных в коматозном состоянии составляет 3,5—5,5 г/л. Полной корреляции между глубиной комы и концентрацией этанола в крови нет, хотя прослеживается тенденция к углублению коматозного состояния по мере увеличения количества алкоголя в крови. Более того, одни и те же концентрации встречаются иногда у лиц в состоянии алкогольного опьянения и алкогольной комы. Поэтому отдельно взятый показатель концентрации этанола в крови не может служить критерием тяжести алкогольного отравления. Диагноз должен быть основан на клинических данных о степени коматозного состояния вследствие токсического действия этанола, присутствие которого в организме устанавливается лабораторным путем.

7.2.5. Комплексное лечение отравлений алкоголем

Больные в состоянии алкогольной комы нуждаются в интенсивной терапии, для проведения которой они госпитализируются в центры лечения отравлений или в другие стационары, где возможно проведение мероприятий экстренной диагностики и реанимации. Своевременная медицинская помощь на догоспитальном этапе обычно определяет благоприятный исход.

Оказание помощи должно начинаться с восстановления адекватной легочной вентиляции в зависимости от форм нарушения дыхания. В случаях аспирационно-обтурационных расстройств дыхания проводят туалет полости рта, введение воздуховода при поверхностной коме с последующим отсасыванием содержимого верхних дыхательных путей. Для снижения гиперсаливации и бронхореи подкожно вводят атропин (1—2 мл 0,1% раствора). При нарушении дыхания по центральному типу необходимо проведение искусственной вентиляции легких после предварительной интубации трахеи. При смешанной форме нарушений сначала устраняют аспирационно-обтурационные расстройства дыхания, а затем проводят искусственную вентиляцию легких. Показана ингаляция кислорода. Для разрешения ателектазов проводят постуральный дренаж и тяжелую перкуссию грудной клетки. После установления адекватного дыхания больным промывают желудок через зонд, что особенно важно в фазе резорбции токсической стадии отравления.

При тяжелых гемодинамических расстройствах проводят противошоковую терапию: внутривенно вводят плазмозамещающие растворы: полиглюкин, гемодез или реополиглюкин (400 мл); 400 мл 5% раствора глюкозы; 400 мл физиологического раствора хлорида натрия; вводят сердечно-сосудистые средства в терапевтических дозах (кордиамин, эфедрин), а при стойкой гипотонии — 60—100 мг преднизолона внутривенно капельно на растворе глюкозы. Введение бемегрида или больших доз аналептиков противопоказано вследствие опасности развития эпилептиформных припадков и обтурационных нарушений дыхания.

Промывание желудка через зонд проводится в положении на боку 5—8 л обычной воды комнатной температуры порциями по 400—700 мл до чистых промывных вод. Особое внимание следует уделить возможно более полному удалению последней порции промывных вод, что достигается введением зонда на разную глубину и умеренным давлением на эпигастральную область больного. Пренебрежение этим

приводит иногда к аспирации промывных вод при рвоте на выходе из коматозного состояния, когда интубационная трубка удаляется после восстановления рефлексов.

При невозможности интубации трахеи по каким-либо причинам промывание желудка больным в состоянии глубокой комы не рекомендуется.

С целью коррекции метаболического ацидоза внутривенно вводят 600—1000 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия.

Для ускорения окисления алкоголя внутривенно вводят 500 мл 20% раствора глюкозы с 20 ЕД инсулина и комплексом витаминов (3—5 мл 5% раствора витамина B_1, 3—5 мл 5% раствора витамина B_6, 3—5 мл 1% раствора никотиновой кислоты, 5—10 мл аскорбиновой кислоты), характеризующихся дезинтоксикационным действием и способствующих нормализации обменных процессов.

При выраженном аспирационно-обтурационном синдроме нарушений дыхания показано проведение экстренной санационной бронхоскопии.

Лечение осложнений алкогольного отравления представлено в разделах, посвященных нарушению функции дыхания, печени и почек.

7.3. ОТРАВЛЕНИЕ СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ

Суррогаты алкоголя подразделяют на две категории.

I. Препараты, приготовленные на основе этилового спирта и содержащие различные примеси.

II. Препараты, не содержащие этилового спирта и представляющие собой другие одноатомные или многоатомные спирты, хлорированные углеводороды. Их токсическая опасность значительно выше (ложные суррогаты).

Среди препаратов I категории наибольшее распространение имеют следующие:

гидролизный и сульфитный спирты, которые представляют собой спирт этиловый, полученный из древесины путем гидролиза;

денатурат — технический спирт с незначительной примесью метилового спирта и альдегидов;

одеколоны и лосьоны — распространенные косметические средства, содержащие до 60% этилового спирта, эфирные масла и прочие примеси;

клей БФ, основой которого являются фенольно-формальдегидная смола и поливинилацеталь, растворенные в этиловом спирте, ацетоне;

политура — технический этиловый спирт с содержанием ацетона, бутилового и амилового спиртов;

«нигрозин» — морилка для дерева, которая содержит этиловый алкоголь и красящие вещества, вызывающие интенсивное и длительное прокрашивание кожных покровов и слизистых оболочек в синий цвет. В токсическом отношении она неопасна, однако это отравление необходимо отличать от метгемоглобинемии. Клиническое течение благоприятное.

Все перечисленные вещества при приеме внутрь вызывают клиническую картину алкогольной интоксикации. Лечение то же, что и при отравлении этиловым алкоголем.

7.3.1. Острое отравление метиловым спиртом (метанол, древесный спирт)

Общие токсикологические сведения. Метанол быстро всасывается в желудке и тонкой кишке. Метаболизируется в основном в печени с помощью фермента алкогольдегидрогеназы до образования формальдегида и муравьиной кислоты, которые обусловливают высокую токсичность метанола. Окисление метанола протекает значительно медленнее окисления этилового спирта. Метанол и его метаболиты выводятся почками, а часть (15%) — в неизмененном виде через легкие.

Токсическое действие связано с угнетением ЦНС, развитием тяжелого метаболического ацидоза, поражением сетчатки глаза и развитием дистрофии зрительного нерва.

Летальная доза при приеме внутрь — 100 мл (без предварительного приема этанола). Токсическая концентрация в крови — 300 мг/л, смертельная — более 800 мг/л.

Клинические признаки. Опьянение выражено слабо, отмечаются тошнота, недомогание. Через 1—2 сут нарастают симптомы интоксикации: рвота, боли в животе, головная боль, головокружение, боли в икроножных мышцах, неясность видения, мелькание мушек перед глазами, диплопия, слепота, отмечаются мидриаз и ослабленная реакция зрачков на свет. Сознание спутанное, возможно развитие психомоторного возбуждения.

Нередко развиваются судороги, ригидность затылочных мышц, гипертонус мышц конечностей, кома. Кожа и слизистые оболочки сухие, гиперемированные, с цианотичным оттенком. Тахикардия с последующим замедлением и нарушением ритма сердца. Артериальное давление сначала повышено, затем падает. Острая сердечно-сосудистая недостаточность быстро прогрессирует в сочетании с центральными нарушениями дыхания.

Лечение. 1. Методы детоксикации: промывание желудка, форсированный диурез с ощелачиванием плазмы, ранний гемодиализ, перитонеальный диализ.

2. Специфическая терапия: применение этилового алкоголя 30% внутрь по 50 мл через каждые 3 ч (общая доза — до 400 мл) или внутривенно 5% (1—2 г чистого алкоголя на 1 кг массы тела в сутки).

3. Симптоматическая терапия, как при тяжелой алкогольной интоксикации. При нарушении зрения осуществляют супраорбитальное введение атропина, гидрокортизона. Проводят повторные люмбальные пункции, коррекцию метаболического ацидоза.

7.3.2. Острое отравление этиленгликолем

Общие токсикологические сведения. Первые случаи отравления этиленгликолем в нашей стране отмечены в период Великой Отечественной войны в 1943—1944 гг., когда этот препарат в качестве антифриза и тормозной жидкости стал применяться для технического обслуживания боевой техники в авиации и танковых войсках. Основная причина отравлений — использование технических жидкостей, содержащих многоатомные спирты (полиэтиленгликоли, метил- и этилцелозольв и т. д.), в качестве суррогатов алкоголя, что объясняет обычно массовый характер этих отравлений.

Этиленгликоль относится к высшим дегидроксильным спиртам и входит в состав антифриза и тормозной жидкости. Он быстро всасывается в желудке и кишечнике. Выделяется в неизмененном виде почками (20—30%), около 60% окисляется в печени под воздействием алкогольдегидрогеназы с образованием гликолевого альдегида, глиоксаля, щавелевоуксусной кислоты и т. д. Эти препараты биотрансформации этиленгликоля проникают в специфические клетки печени и почек, резко повышают осмотическое давление внутриклеточной жидкости, что сопровождается развитием их гидропической (баллонной) дистрофии. Так возникает острая печеночно-почечная недостаточность, морфологической основой которой служит баллонная дистрофия гепатоцитов в центре печеночных долек и эпителия канальцев почек с исходом в их колликвационный некроз. В тяжелых случаях отравления при токсической коме возможно подобное поражение нервных клеток ЦНС с развитием отека мозга.

Клинические признаки проявляются в зависимости от периода интоксикации. Различают три периода:

1-й — начальный, продолжается до 12 ч, при этом пре-

обладают симптомы поражения ЦНС по типу алкогольного опьянения;

2-й — нейротоксический, когда прогрессируют симптомы поражения ЦНС и присоединяются нарушения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы;

3-й — нефротоксический, в который на 2—5-е сутки в клинической картине интоксикации преобладают симптомы поражения печени и почек.

При тяжелых отравлениях наступают потеря сознания, ригидность затылочных мышц, клонико-тонические судороги, повышение температуры тела. Дыхание глубокое, шумное. Отмечаются явления острой сердечно-сосудистой недостаточности (коллапс, отек легких). На 2—5-е сутки происходит развитие токсической дистрофии печени и нефропатии вплоть до острой почечной или печеночно-почечной недостаточности. Возможны острые боли в животе, связанные с прогрессирующим отеком («глаукомой») почек.

Лечение. 1. Методы детоксикации: промывание желудка через зонд, форсированный диурез. В 1—2-е сутки — проведение гемодиализа, перитонеального диализа, гемосорбции.

2. Специфическая терапия: в 1—2-е сутки — назначение 30% раствора этилового алкоголя внутрь по 50 мл через каждые 3 ч или 5% раствор внутривенно (из расчета 1—2 г чистого алкоголя на 1 кг массы тела в сутки); по 10—20 мл 10% хлористого кальция или глюконата кальция внутривенно повторно (для связывания образующейся щавелевой кислоты).

3. Симптоматическая терапия, как при тяжелой алкогольной интоксикации.

При возбуждении назначают 10 мл 25% раствора сульфата магния внутримышечно, спинномозговую пункцию.

Лечение ацидоза: внутривенное введение 4% раствора гидрокарбоната натрия до 1000—1500 мл/сут.

При позднем поступлении в стационар (3—5-е сутки) больных с явлениями острой печеночно-почечной недостаточности необходимо применение гемодиализа, при его безуспешности — пересадка донорской почки.

7.3.3. Острое отравление дихлорэтаном

Общие токсикологические сведения. Дихлорэтан (ДХЭ) широко используется в качестве органического растворителя. В промышленности этот препарат применяется для экстракции жиров, масел, смол, восков,

парафинов, для химической чистки, для обработки кожи перед дублением, извлечения жира из шерсти, алкалоидов из растительного сырья.

В сельском хозяйстве ДХЭ имеет ограниченное применение в качестве фумиганта[1] почвы, зернохранилищ.

В быту ДХЭ получил распространение как составная часть клеев для пластмассовых изделий.

В нашей стране отравления ДХЭ в течение последних нескольких лет составляют около 5% общего числа отравлений, причем только 3% из них составляют ингаляционные. Среди пострадавших преобладают мужчины, что связано с употреблением ДХЭ с целью опьянения, часто вместо этилового алкоголя вследствие внешнего сходства этого препарата со спиртом. Отравление ДХЭ является одним из наиболее тяжелых. Больничная летальность при данной патологии составляет около 50%.

Летальная доза при приеме внутрь — 15—20 мл. Токсическая концентрация в воздухе — 0,3—0,6 мг/л при вдыхании в течение 2—3 ч. Концентрация 1,25—2,75 мг/м при работе без противогаза является смертельной.

Дихлорэтан $C_2H_4Cl_2$ относится к хлорированным углеводородам. Химическая формула была установлена русским химиком А. М. Бутлеровым в 1869 г. Дихлорэтан существует в виде двух изомеров: 1,1-дихлорэтана и 1,2-дихлорэтана. Наиболее широкое применение имеет 1,2-дихлорэтан. Это бесцветная жидкость со специфическим ароматическим запахом.

Основными путями поступления ДХЭ в организм являются пищеварительный тракт, дыхательные пути, а также кожные покровы. При пероральном поступлении этого вещества в желудке начинается быстрая резорбция, причем быстрота всасывания повышается при совместном приеме с алкоголем и жирами.

Максимальная резорбция происходит в желудочно-кишечном тракте в течение 3—4 ч с момента принятия яда. ДХЭ, поступая в кровь, распределяется путем свободной диффузии и накапливается в тканях, богатых липоидами: ЦНС, печени, надпочечниках, сальнике. Через 6 ч после поступления в организм около 70% ДХЭ уже фиксировано в эндоплазматическом ретикулуме печени при участии оксидаз «смешанной функции» (цитохром Р-450 и др.).

---

[1] Фумиганты (от лат. fumigo — окуриваю, дымлю) — химические препараты для уничтожения вредителей и возбудителей болезней сельскохозяйственных растений путем отравления ядовитыми парами, газами и аэрозолями.

В процессе метаболизма 1,2-дихлорэтана образуются такие высокотоксичные вещества, как хлорэтанол и монохлоруксусная кислота (1,1-дихлорэтан подвергается окислительному дехлорированию с образованием уксусной кислоты, которая по токсичности значительно уступает монохлоруксусной кислоте).

Естественным путем детоксикации ДХЭ в организме является его конъюгация с восстановленным глютатионом печени, в результате которой образуются малотоксичные меркаптуровые кислоты. Однако основную роль в выведении ДХЭ и его метаболитов играют легкие и почки. С выдыхаемым воздухом выделяется 10—42% ДХЭ, 51—73% выделяется с мочой, незначительная часть выводится через кишечник.

Дихлорэтан относится к группе высокотоксичных соединений. Токсическое действие ДХЭ обусловлено наркотическим влиянием на ЦНС, поражением паренхиматозных органов, главным образом печени, выраженным воздействием на сердечно-сосудистую систему. По характеру воздействия на организм ДХЭ относится к потенциально алкилирующим ядам, способным вытеснять в клетках отдельные функциональные группы белков, преимущественно нуклеопротеидов, разрушая обычные внутриклеточные структуры.

Клиническая картина. *Психоневрологические расстройства* отмечаются у большинства больных в течение первых 3 ч после приема токсичного вещества и проявляются головокружением, неустойчивостью походки, заторможенностью, адинамией или, наоборот, эйфорией, психомоторным возбуждением, слуховыми и зрительными галлюцинациями. Возможно развитие клонико-тонических судорог, свидетельствующих о тяжелом течении интоксикации.

При приеме более 50 мл ДХЭ в первые 3 ч может развиться коматозное состояние, обусловленное наркотическим действием ДХЭ. Характерны расширение зрачков, ослабление зрачковых и корнеальных рефлексов, гиперемия склер, повышение тонуса мышц конечностей и сухожильных рефлексов или гипотония мышц и снижение сухожильных рефлексов. В некоторых случаях коматозное состояние развивается в поздние сроки после отравления (через несколько часов) или наблюдается так называемая вторичная кома, когда после восстановления сознания у больных через несколько часов отмечается повторное развитие коматозного состояния на фоне экзотоксического шока, токсической дистрофии печени. После восстановления сознания у больных развиваются периоды психомоторного возбуждения, зрительные и слуховые галлюцинации, иногда клонико-тонические судороги, а в некоторых случаях наблюдается заторможенность с периодами спутанности сознания. Примерно у 10% больных с отравлением ДХЭ может вообще отсутствовать какая-либо выраженная патологическая симптоматика со стороны нервно-психической сферы, что является свидетельством легкого отравления.

Нарушения внешнего дыхания развиваются во всех случаях на фоне выраженных неврологических расстройств, коматозного состояния, судорожного синдрома, психомоторного возбуждения, что свидетельствует об их неврогенном характере.

Ведущее место занимает аспирационно-обтурационная форма нарушения дыхания, связанная с повышенной саливацией и бронхореей, аспирацией, западением языка.

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы имеют место у 80% больных. Наиболее часто уже в первые часы после отравления развивается тахикардия от 100 до 180 в минуту. У больных с двигательным или психомоторным возбуждением может наблюдаться гипертонический синдром с повышением артериального давления до 180/100 — 200/120 мм рт. ст. Наиболее тяжело протекает экзотоксический шок, который отмечается в 60% случаев.

Токсическая дистрофия печени является одним из наиболее характерных проявлений отравлений ДХЭ и наблюдается у 90% больных. В 10% случаев развивается токсическая дистрофия печени легкой степени, в 50—53% — средней тяжести, в 37—40% — тяжелая. Клинические признаки бывают выражены на 2—5-е сутки после отравления и проявляются увеличением печени, болезненностью ее при пальпации, желтушностью склер и кожных покровов. Желтуха и гепатомегалия в большинстве случаев выражены умеренно.

В лабораторной диагностике токсической дистрофии печени основное значение имеет определение степени повышения активности органоспецифических цитоплазматических и «неспецифических» ферментов: ФМФА, СДГ, $ЛДГ_5$ и $ЛДГ_4$, АсАТ, АлАТ, АЛД, общей ЛДГ, МДГ, $ЛДГ_2$, $ЛДГ_1$, $МДГ_1$.

Нарушения функции почек имеют место у 80% больных на 1—3-и сутки после отравления. Наиболее часто (в 60% случаев) эти нарушения касаются снижения фильтрации у больных с явлениями экзотоксического шока. В 30% случаев развивается альбуминурия, микрогематурия. У 3% больных возникает тяжелая нефропатия с явлениями острой почеч-

ной недостаточности (олигоанурия, азотемия), протекающей на фоне тяжелого поражения печени.

Желудочно-кишечные расстройства представляют собой наиболее частые и ранние симптомы пероральных отравлений ДХЭ. У больных наблюдаются тошнота, частая повторная рвота с примесью желчи, боли в эпигастральной области, в тяжелых случаях — хлопьевидный жидкий стул с характерным запахом ДХЭ.

При ингаляционном отравлении ДХЭ иаиболее рано развиваются неврологические расстройства, затем присоединяются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, впоследствии наблюдаются другие синдромы интоксикации.

Основными осложнениями интоксикации, которые имеют место преимущественно при тяжелом течении, являются желудочно-кишечные кровотечения (1—2-е сутки после отравления), пневмонии, печеночно-почечиая недостаточность.

Дифференциальная диагностика. ДХЭ следут дифференцировать от следующих отравлений: острой алкогольной интоксикации, отравления этиленгликолем, отравления бледной поганкой, а также от болезни Боткина (эпидемический гепатит) и других заболеваннй печени.

Лабораторная диагностика отравлений ДХЭ осуществляется путем определения ДХЭ в биологических средах организма (кровь, моча, перитонеальная жидкость) методом газовой хроматографии.

Основные патоморфологические изменения касаются множественных мелкоточечных и пятнистых кровоизлияний под плеврой, эпикардом, эндокардом, под слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. Полости и органы умерших издают при вскрытии характерный запах ДХЭ.

Комплексное лечение. Лечение отравлений дихлорэтаном включает следующие мероприятия.

1. Методы ускоренной детоксикации. Промывание желудка проводят в максимально ранние сроки 15—20 л воды с последующим введением 150—250 мл вазелинового или касторового масла. Эта процедура проводится повторно 2—3 раза с интервалом 1—2 ч.

При иаличии выраженных клинических проявлений интоксикации и определении токсической концентрации ДХЭ в крови показана операция раннего гемодиализа. Операция должна проводиться не менее 6—10 ч.

Операция перитонеального диализа показана в течение 1-х суток после отравления при наличии клиинческих симптомов интоксикации. Длительность диализа может составлять 18—20 ч со сменой 20—25 порций диализирующего раствора в зависимости от данных токсикологического исследования перитонеальной жидкости.

Перитонеальный диализ проводится стандартными растворами электролитов с pH 7,6—8,4, так как токсичные метаболиты ДХЭ обладают кислыми свойствами. Возможно проведение липидного диализа с добавлением интерлипида, подсолнечного или соевого масла. Подобная модификация диализа оказалась высокоэффективной при экспериментальных исследованиях.

Операция детоксикационной гемосорбцни также обеспечивает высокую степень детоксикации при отравлении ДХЭ. Показанием к ее проведению является выраженная клиническая картина интоксикации и наличне токсической концентрации ДХЭ в крови.

Данный метод может быть применен на догоспитальном этапе в первые 3 ч после отравления при точно установленном диагнозе и тяжелых проявлениях интоксикации. Проводится 2—3 сеанса гемосорбции под контролем токсикологического исследования крови. Клиренс ДХЭ составляет 60—120 мл/мин.

Форсированный диурез как метод детоксикации не имеет самостоятельного значения и должен проводиться в сочетании с другими методами при сохранении нормального уровня артериального давления.

Таким образом, при иаличии выражеиной клинической картины отравления и определении высокой токсической концентрации ДХЭ в крови показано сочетаиное применение гемосорбции, затем гемодиализа (при остающейся токсической концентрации ДХЭ) и перитонеального диализа.

2. Антиоксидантиая терапия. Учитывая повреждающее действие свободных радикалов, образующихся при метаболизме ДХЭ, показано введение по 1—2 мл витамина Е (α-токоферол) 3—4 раза в сутки внутримышечно, по 5 мл 5% раствора унитиола 3—4 раза в сутки.

3. Профилактика и лечение экзотоксического шока. Проводят инфузию растворов полиглюкина, реополиглюкина, гемодеза, 10—15% раствора глюкозы с инсулином, 4—8% раствора гидрокарбоната натрия. Объем инфузионной терапии составляет до 10—12 л/сут. Показано назначение до 1000 мг/сут преднизолона.

4. Лечение токсической коагулопатии. При легком отравлении вводят 5000 ЕД/сут гепарина подкожно в течение 1—2 дней, при отравлении средней тяжести — 5000—10 000 ЕД/сут подкожно в течение 3—4 дней,

при тяжелом отравлении — по 20 000—40 000 ЕД/сут внутривенно в течение 2—3 дней.

Введение протеолитических ферментов — трасилола, контрикала в дозе 200 000—500 000 ЕД/сут внутривенно вызывает улучшение состояния гемодинамики и уменьшает явления жировой дистрофии и некроза гепатоцитов.

5. Применение гепатопротекторов начинают сразу при поступлении больного. Эффективность этой терапии значительно повышается при внутрипортальном способе введения лекарственных препаратов. Вводятся витамины группы В: B_1, B_6, B_{12}; глюкоза, липокаин, кокарбоксилаза (100—150 мг), липоевая кислота (20—30 мг/кг в сутки), 400—800 мл/сут 1% раствора глютаминовой кислоты, 1000—2000 мг эссенциале внутривенно и 1000 мг/сут перорально. Длительность указанной терапии определяетя степенью тяжести токсической дистрофии печени.

Больные, перенесшие отравления, осложненные токсической дистрофией печени средней и тяжелой степени, должны находиться на диспансерном наблюдении в течение 1—2 лет.

7.3.4. Острые отравления четыреххлористым углеродом CCl_4

Общие токсикологические сведения. CCl_4 (тетрахлорметан) широко используется в промышленности как растворитель масел, жиров, каучука и т. д. для экстрагирования жиров и алкалоидов, для чистки и обезжиривания одежды в быту и производственных условиях.

Первый случай ингаляционного отравления CCl_4 отмечен во Франции в 1938 г. Долгие годы наблюдались преимущественно производственные ингаляционные отравления. В настоящее время причиной пероральных отравлений часто является употребление этого препарата с целью опьянения. Ингаляционные отравления возникают на производстве при несоблюдении техники безопасности, в быту — при чистке одежды в небольших, плохо проветриваемых помещениях. Летальность при пероральных отравлениях — около 30%, при ингаляционных — 15—20%. Летальная доза 20—40 мл. Смертельная концентрация — 50 мг/л при вдыхании в течение 1 ч.

CCl_4 относится к хлорпроизводным метана. Это бесцветная жидкость с ароматическим запахом, обладает высокой растворимостью в жирах.

CCl_4 поступает в организм через пищеварительный

тракт, дыхательные пути, кожные покровы. При приеме внутрь в течение 1-го часа в желудке всасывается около 30% препарата, остальная часть всасывается в тонкой кишке. Более быстрое всасывание отмечается при приеме совместно с алкоголем и жирами. Наиболее высокая концентрация CCl_4 в крови достигается в течение 2—4 ч, а через 6 ч бóльшая часть его переходит в жировую ткань, печень, мозг. При ингаляционных отравлениях CCl_4 указанные выше токсико-кинетические процессы протекают в 2—3 раза быстрее. Метаболизм CCl_4 происходит в мембранах эндоплазматического ретикулума печени при участии цитохрома — P_{450}. В результате образуются свободные радикалы, из которых высокую активность имеет CCl_3.

Выведение CCl_4 из организма осуществляется через дыхательные пути в неизмененном виде (до 50—60%), а также через почки, кишечник.

CCl_4 оказывает наркотическое влияние на ЦНС, вызывает поражение паренхиматозиых органов — печени, почек. Метаболические превращения CCl_4 являются основой его гепатотоксического действия. Свободные радикалы действуют на функциональные группы белков, внутриклеточных мембран и ферментов, выполняют роль инициаторов реакций перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в мембранах, характеризуются ингибирующим действием на биосинтез белка, вызывают диссоциацию полисом, рибосом, разрушение РНК.

В патогенезе токсического поражения почек основную роль играет непосредственное гепатотоксическое и нефротоксическое действие CCl_4 и его метаболитов.

Клиническая картина отравлений. Симптомы острого перорального отравления возникают в течение первых 3 ч. При наличии у больного алкогольного опьянения начальные проявления интоксикации могут быть стертыми. Наиболее ранним синдромом является токсическая энцефалопатия, проявляющаяся головной болью, недомоганием, атаксией, общей слабостью, заторможенностью, иногда психомоторным возбуждением. В тяжелых случаях развивается коматозное состояние.

В ранний период интоксикации нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы имеют выраженный характер только при тяжелых отравлениях с развитием коматозного состояния и протекают по типу экзотоксического шока.

Ранний признак интоксикации — синдром острого гастроэнтерита, для которого характерны тошнота, повторная

рвота желчью, частый жидкий стул, схваткообразные боли в животе.

На 2 — 3-и сутки, как правило, развиваются клинические признаки токсической дистрофии печени: увеличение ее размеров, болезненность при пальпации, печеночная колика различной интенсивности, желтушность склер и кожных покровов. Часто развивается геморрагический синдром, проявляющийся кровоизлияниями под конъюнктиву, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями. Исходом токсической дистрофии печени может быть острая печеночно-почечная недостаточность с гепатаргией, печеночной комой. В 20% случаев развивается токсическая дистрофия печени средней тяжести, в 80% — тяжелая.

По данным биохимических исследований крови при тяжелом поражении печени уже в 1-е сутки значительно возрастает активность внутриклеточных ферментов: ФМФА, $ЛДГ_5$, $ЛДГ_4$, на 2 — 3-и сутки — СДГ, ЛДГ, $МДГ_{3-4}$ и неспецифических ферментов. С 5—6-го дня начинается постепенное снижение их активности и нормализация к концу 4-й недели. Характерно повышение содержания билирубина, преимущественно прямого.

По данным радиоизотопного исследования уже в 1-е сутки отмечаются нарушения состояния гемодинамики, поглотительной и выделительной функций печени. При токсической дистрофии печени средней тяжести все показатели нормализуются к 30—40-м суткам, при тяжелой токсической дистрофии все показатели нормализуются через $1^1/_2$—2 года у 36% больных.

Нарушения свертывающей системы крови проявляются в 1-е сутки повышением уровня фибриногена крови и фибринолитической активности. Общая длительность коагуляции по данным тромбоэластограммы укорачивается. При развитии тяжелой токсической дистрофии печени выявляются отчетливые признаки гипокоагуляции (снижение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение содержания фибриногена, повышение фибринолитической активности, увеличение времени рекальцификации).

У всех больных с отравлением CCl_4 имеются нарушения функции почек различной степени, в 85% развивается острая почечная недостаточность (ОПН) с олигоанурией (на 2—7-е сутки), азотемией. В период олигоанурии часто отмечается стойкий гипертонический синдром (повышение артериального давления до 200/100—220/140 мм рт. ст.), выраженная гипергидратация организма (одутловатость лица, отеки конечностей, «водяные легкие», гидроторакс, асцит),

что нередко сопровождается двигательным возбуждением больных с потерей сознания, острой сердечно-сосудистой недостаточностью (коллапс). Исследование функции почек выявляет выраженные нарушения всех основных показателей: повышение содержания креатинина, снижение клубочковой фильтрации, угнетение канальцевой реабсорбции, снижение почечного плазмотока. Восстановление функции почек наблюдается через 3—6 нед, когда нормализуется содержание креатинина крови и минутный диурез, остаются резко сниженными клубочковая фильтрация, концентрационный индекс креатинина и канальцевая реабсорбция воды, которые полностью не восстанавливаются в течение нескольких месяцев.

Ингаляционные отравления CCl_4 характеризуются теми же клиническими проявлениями с более медленным их развитием, в связи с чем в большинстве случаев в раннем периоде эти отравления остаются длительное время нераспознанными. Прием алкоголя способствует более тяжелому течению ингаляционных отравлений.

В 1—2-е сутки после ингаляции CCl_4 клиническая картина интоксикации может носить характер гриппоподобного заболевания. У больных появляются недомогание, озноб, повышение температуры тела до 37—39°С, затем присоединяются желудочно-кишечные расстройства. Признаки токсической дистрофии печени отмечаются на 2—5-е сутки. Они имеют менее выраженный характер, чем при соответствующих по тяжести пероральных отравлениях. Острая печеночная недостаточность развивается на 3—7-е сутки. В клинической картине преобладают явления тяжелой гипергидратации («отравление водой»). Показатели функции печени и почек восстанавливаются быстрее, чем при пероральных отравлениях.

Дифференциальный диагноз при пероральном отравлении CCl_4 проводится с отравлением бледной поганкой, при ингаляционном отравлении в начальном периоде — с острым инфекционным заболеванием респираторного или желудочно-кишечного характера, а позже при развитии желтухи — с болезнью Боткина и другими воспалительными заболеваниями печени и почек.

Лабораторная диагностика осуществляется методом газожидкостной хроматографии.

При патоморфологическом исследовании обнаруживают тяжелые повреждения печени в виде массивных центролобулярных некрозов и пигментного цирроза, при ингаляционном отравлении некротические изменения менее выра-

жены. Изменения в почках проявляются картиной выделительного иефроза, гидропической дистрофией эпителия извитых канальцев. Характерны множественные кровоизлияния под эпикардом, эндокардом, плеврой, слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта.

Комплексиое лечение включает: 1) методы детоксикации организма — см. 7.3.3. и 2) специфическую терапию (в 1—2-е сутки) — антиоксиданты: 30—50% раствор витамина Е (α-токоферол) по 1—2 мл 4 раза в сутки, 10 мл 5—10% раствора унитиола 4 раза в сутки внутримышечно, 40—60 мл 10% раствора тетацина кальция на 500 мл 5—10% раствора глюкозы внутривенно.

Глава 8

ОТРАВЛЕНИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

8.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОВ

Фосфорорганические вещества (ФОВ) широко применяются в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, акарицидов, фунгицидов, гербицидов, дефолиантов, десикантов, родентицидов (средства для борьбы с грызунами). ФОВ используются для обработки садов, виноградников, овощебахчевых и технических, зерновых и зерново-бобовых культур, в животноводстве — для борьбы с эктопаразитами животных.

В быту ФОВ применяются против домашних насекомых, для обработки садовых участков.

Кроме того, к ФОВ относятся боевые отравляющие вещества из группы «нервных ядов» (Ви-газы), имеющиеся на вооружении армий многих стран мира.

Описание клинических проявлений отравлений, аналогичных воздействию ФОВ, впервые приведено еще в XVII в. мореплавателем Куком и английским путешественником Левингтоном. По свидетельству последнего, в Калабаре (Нигерия) с древних времен было известно ядовитое действие бобов вьющегося растения Physostigma venenosum. В его семенах содержится чрезвычайно ядовитый алкалоид физостигмин (эзерин). Эти бобы служили в Калабаре средством испытания людей, обвиненных в колдовстве, воровстве и других пороках. При вершении суда (отсюда название — «судилищные бобы») обвиненному публично предлагали съесть определенное их количество. Если у него возникала рвота и он выживал, то обвиненного оправдывали, однако чаще он умирал от постепенно нарастающего паралича дыхательных мышц.

Отравление эзерином было подробно описано в первом руководстве по токсикологии на русском языке [Пеликан Е., 1878]. Однако механизм токсического действия эзерина был раскрыт только во втором десятилетии XX в., которое ознаменовалось открытием фермента холинэстеразы. Установлено, что физостигмин блокирует этот фермент и вызывает нарушение проведения нервных импульсов в центральной и периферической нервной системе. Такие яды получили название антихолинэстеразных веществ, а само открытие было использовано для получения синтетических заменителей физостигмина. Были обнаружены другие антихолинэстеразные яды из группы ФОВ, механизм действия которых аналогичен действию физостигмина.

В 1932 г. в Берлинском университете доцент Ланге и его ассистентка Крюгер занялись изучением химических свойств ФОВ и, неожиданно испытав на себе их токсическое действие, впервые описали их. В результате этого многие ФОВ долго носили название «эфиры Ланге».

В период второй мировой войны вновь вернулись к изучению ФОВ в Германии, в лаборатории Шредера, которая занялась поиском боевых отравляющих веществ. К концу 1942 г. были получены табун, заман, в 1944 г. — зарин.

После второй мировой войны ФОВ попали в США, где эти препараты начали использоваться в качестве пестицидов. В 1949 г. появилось первое сообщение американского автора Гроб о случаях острых отравлений паратионом среди фермеров (в том числе 6 летальных). В 1954 г. Р. Л. Казакевич впервые описал отравления ФОВ среди сельскохозяйственных рабочих в нашей стране.

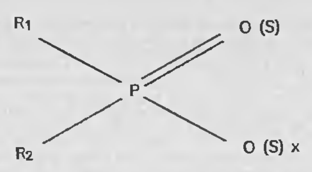
Начиная с 50-х годов отравления фосфорорганическими пестицидами быстро распространялись по всем странам мира.

В последние годы в РФ больные с острыми отравлениями ФОВ составляют 5—10% общего числа больных, поступающих в специализированные токсикологические центры. Неправильное хранение этих препаратов, применение в повышенных концентрациях, ошибочное использование с целью самолечения кожных заболеваний (чесотка, педикулез), случайное употребление внутрь в состоянии алкогольного опьянения вместо спиртных напитков — вот основные факторы, представляющие реальную опасность для развития острых отравлений. Кроме того, ФОВ широко используются с целью самоубийства. Больничная летальность при данной патологии составляет в настоящее время 20—24%.

8.2. ОБЩИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

8.2.1. Химические свойства ФОВ

Все ФОВ являются эфирами фосфорной кислоты. Впервые, еще в начале нашего века, отечественные химики из Казанского университета академик А. А. Арбузов и его сын изучили химические свойства этих препаратов. ФОВ имеют общую формулу:



где R_1 и R_2 могут быть различными или одинаковыми алкилами, алкоксилами, алкиламинами; X — остаток органической или неорганической кислоты (галогены, циангруппа, остаток нитрофенола, у многих ФОВ — остаток замещенной фосфорной кислоты).

Синтез различных препаратов осуществляется за счет изменения радикалов (R). По химическому строению ФОВ относятся к следующим группам:

1) эфиры тиофосфорной кислоты — метафос (диметилпаратион), метилэтилтиофос, метилнитрофос, трихлорметафос (ТХМ), трихлорметафос-3 (ТХМ-3);

2) эфиры дитиофосфорной кислоты — карбофос (малатион), фосфамид, антио, фталофос, фозалон;

3) амиды пирофосфорной кислоты — октаметиламид и др.;

4) эфиры фосфорной кислоты — хлорофос, дихлордивинилфосфон (ДДВФ).

ФОВ представляют собой либо твердые кристаллические вещества, либо прозрачные желтовато-коричневые маслянистые жидкости, имеющие неприятный специфический запах.

Большинство ФОВ обладают высокой летучестью, тяжелее воды (плотность в пределах 1,1—1,7), хорошо растворимы в органических растворителях (кислота, толуол, ацетон, хлороформ и т. д.) и плохо растворимы в воде. Однако некоторые препараты (хлорофос, метилацетофос и др.) растворимы в воде. Хорошая жирорастворимость ФОВ обусловливает их свободное проникновение через неповрежденную кожу, различные биологические мембраны, гематоэнцефалический барьер.

Важным свойством ФОВ является их малая стойкость, обусловленная способностью быстро, в течение нескольких суток, гидролизоваться в щелочной среде (почве), а также при действии высокой температуры. Однако в кислых почвах или при наличии слабокислой среды в растениях и животных тканях некоторые ФОВ сохраняются более длительно — до нескольких месяцев.

Под влиянием физических и химических факторов внешней среды ФОВ претерпевают своеобразные изменения — изомеризацию, трансалкилирование, в процессе которых образуются более активные и токсичные соединения. Эти реакции могут наблюдаться при хранении ФОВ в их водных растворах. Например, при температуре 35°С в течение одного дня токсичность метилмеркаптофоса увеличивается в 30 раз.

8.2.2. Токсикокинетика ФОВ

Фосфорорганические вещества могут поступать в организм через рот, кожу, дыхательные пути. При пероральном поступлении всасывание начинается уже в полости рта, затем в желудке и тонкой кишке. Препараты быстро проникают в кровоток, через гематоэнцефалический и гематопаренхиматозный барьеры — во все органы и ткани, где распределяются довольно равномерно. Несколько более высокие концентрации препаратов могут определяться в почках, печени, легких, кишечнике. Иные закономерности наблюдаются при распределении ионизированных ФОВ, в молекуле которых имеются положительно заряженные сера и азот. Эти соединения плохо проникают через поляризованные биологические мембраны, в частности почти не проходят через гематоэнцефалический барьер (октаметил).

В организме ФОВ полностью или в значительной части подвергаются метаболическим превращениям. Окислительные процессы различного типа (десульфирование, N-деалкилирование, O-деалкилирование, окисление тиофосфатов, окисление боковых групп) осуществляются в микросомальной фракции клеток (печени и других тканей) оксидазами смешанной функции. Наиболее важное значение для тионовых и дитиофосфорных эфиров имеет десульфирование, т. е. отщепление серы, связанной с фосфором и ее кислородом. Вследствие большей электрофильности кислорода по сравнению с серой эта реакция приводит к образованию более активных и, как правило, более токсичных соединений. Так, активность тиофоса, метафоса, тионового изомера меркаптофоса и карбофоса повышается в 10 000 раз.

Определенную роль в метаболизме ФОВ играют процессы восстановления, которые протекают при участии редуктаз в присутствии кофермента НАДФ. Редуктазная активность особенно высока в печени и почках. В результате могут образовываться более токсичные соединения, например ДДВФ (дихлордивинилфосфон) при дегидрохлорировании

хлорофоса, токсичность которого в несколько раз выше, чем хлорофоса. Этой реакции благоприятствует слабощелочная среда.

Таким образом, различные превращения ФОВ в организме протекают по типу летального синтеза, который осуществляется преимущественно в печени. В связи с этим наибольшую опасность представляет пероральный путь поступления ФОВ, когда препараты быстро проникают в печень.

Ферментативный гидролиз ФОВ является главным способом их обезвреживания, при котором осуществляется переход липоидорастворимых веществ в водорастворимые, удаляемые почками. Основными ферментами, принимающими участие в гидролизе ФОВ, являются фосфатазы, карбоксилэстеразы, карбоксиламидазы, объедняемые общим термином «гидролазы». Ферменты содержатся в различных тканях, преимущественно в печени. Наряду с ферментативным гидролизом ФОВ в организме также происходит образоваиие их конъюгатов с глюкуроиовой и серной кислотами, глютамином.

Выделение ФОВ осуществляется в неизмененном виде через легкие (20—25%) и почки (30%), остальная часть (50%) подвергается метаболизму в печени и выводится с мочой в виде метаболитов.

В клинической практике наиболее часто встречаются острые отравления карбофосом, хлорофосом, трихлорметафосом-3, метафосом и крайне редко — метилэтилтиофосом. Летальная доза для человека при применении внутрь метафоса — 0,2—2,0 г (формы применения: эмульсия, суспензия, дуст, растворы и т. д.), карбофоса, хлорофоса, трихлорметафоса-3 (ТХМ-3) — 5,0—10,0 г. При ингаляционном поступлении наиболее токсичны октаметил, меркаптофос, метилмеркаптофос, метафос, ДДВФ, смертельные концентрации которых меньше 20 мг/м^3. Менее токсичны ТХМ-3, фосфамид, метилацетофос, хлорофос, карбофос. Смертельная концентрация этих препаратов — в пределах от 20 до 100 мг/м^3, пороговая — от 3 до 30 мг/м^3.

8.3. ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Ведущим звеном в механизме действия ФОВ на биологические структуры и, в частности, на организм человека является нарушение каталитической функции ферментов холинэстераз. Вследствие этого возникает расстройство обмена ацетилхолина, выражающееся в характерных изменениях центральной и вегетативной нервной системы, а также в нарушениях деятельиости внутренних органов и скелетной мускулатуры. Ацетилхолин является медиатором ЦНС, участвует в передаче импульсов с двигательных нервов на мышцы, во всех ганглиях (как парасимпатических, так и симпатических), в передаче возбуждения с постганглионарных парасимпатических волокон на эффекторные клетки, а также с постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих потовые железы. Ацетилхолин накапливается в окончаниях нервных волокон и под влиянием нервных импульсов вызывает деполяризацию мембран, изменение их проницаемости, перераспределение ионов K^+ и Na^+, которые лежат в основе передачи иервного импульса. Эти процессы реализуются в течение доли миллисекунды, их прерывистость обусловлена быстрым гидролизом ацетилхолина ферментами холинэстеразы (ХЭ). Различаются три типа ХЭ: ацетилхолинэстераза (АХЭ), бутирилхолинэстераза, бензоилхолинэстераза. Ведущая роль в гидролизе ацетилхолина принадлежит АХЭ. ХЭ могут быть расположены на парасимпатической и постсимпатической мембране (внеклеточная ХЭ, играющая основную функциональную роль). Внутри клеток обнаружена ХЭ, играющая роль резерва фермента. При взаимодействии ХЭ и ацетилхолина образуется ацетилированный фермент — иепрочное соединение, быстро подвергающееся гидролизу, в результате чего активные центры ХЭ освобождаются для новых реакций с ацетилхолином. При взаимодействии ХЭ с ФОВ образуется устойчивый к гидролизу фосфорилированный фермент, неспособный взаимодействовать с молекулами ацетилхолина и утративший основную каталитическую функцию. Взаимодействие между фосфорорганическим ингибитором (ФИ) и ХЭ является сложной многоступенчатой реакцией. Сначала образуется обратимый комплекс ингибитора с энзимом (ХЭ+ФИ$\rightleftarrows$ХЭ•ФИ), который существует считанные доли секунды, затем происходит фосфорилирование с образованием прочного фосфорилированного энзима и продукта реакции — остатка фосфорорганического ингибитора (R)$\longrightarrow$ $\longrightarrow$ХЭ · ФИ + R. Эта реакция протекает в течеиие $1^1/_2$ — 2 ч. Через 4—5 ч фосфорилированный энзим подвергается «старению», которое почти исключает возможиость его дефосфорилирования $\longrightarrow$ АХЭ + ФИ + R (необратимое соединение). Эта реакция приводит к необратимому угиетению каталитической функции ХЭ, накоплению эндогенного ацетилхолина и непрерывиому возбуждению холинореактивных систем организма. ФОВ оказывает также прямое блокиру-

ющее воздействие на холинореактивные системы — холинорецепторы.

Токсическое воздействие ФОВ на нервную систему расценивается как *мускариноподобное*, связанное с возбуждением М-холинорецепторов (обильное потоотделение, саливация, бронхорея, спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, мышц радужной оболочки глаза с развитием миоза); *никотиноподобное*, связанное с возбуждением Н-холинорецепторов (гиперкинезы хореического и миоклонического типа); *курареподобное* действие (развитие периферических параличей). Кроме того, выделяется *центральное* действие ФОВ, которое проявляется развитием клонических и тонических судорог, психических нарушений, расстройством сознания вплоть до коматозного состояния.

К *нехолинергическим механизмам* действия ФОВ относится их способность фосфорилировать некоторые белки, воздействовать на протеолитические ферменты, изменять картину периферической крови, воздействовать на печень и т. д. Нехолинергические механизмы играют обычно большую роль при повторном поступлении в организм малых доз препарата, неспособных вызвать выраженные холинергические реакции.

8.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОВ

8.4.1. Психоневрологические нарушения

Клиническая картина острых отравлений ФОВ однотипна при действии различных препаратов этой группы. Отличия состоят преимущественно в степени выраженности симптомов возбуждения центральных и периферичеких М- и Н-холинореактивных систем, в скорости развития токсического процесса и зависят от особенностей всасывания, распределения и выделения ФОВ.

Клинические симптомы острых отравлений ФОВ являются отражением двух основных фаз развития токсического процесса: токсикогенной, когда реализуется реакция соединения ХЭ с ингибитором, и соматогенной, когда идет приспособление организма к низкому уровню ХЭ.

Во всех случаях острого перорального отравления ФОВ имеют место расстройства ЦНС, которые проявляются нарушениями психической активности больных и выраженными изменениями биоэлектрической активности головного мозга. Нарушения психической активности характеризуются развитием раннего астенического синдрома, интоксика-

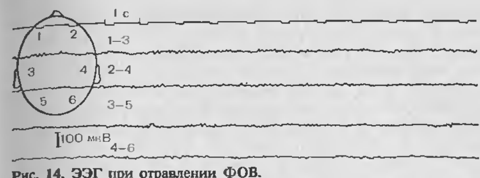


Рис. 14. ЭЭГ при отравлении ФОВ.
Объяснение в тексте.

ционного психоза или коматозного состояния. Больные с астеническим синдромом жалуются на общую слабость, головную боль, головокружение, невозможность сосредоточиться, ощущение страха, беспокойство. При ЭЭГ-исследовании у этих больных отмечаются умеренные изменения фоновой активности в виде дезорганизации основной активности мозга. Нерегулярная альфа-активность (временами заостренная в виде пиков невысокой частоты — 8—13 кол/с, амплитудой 20—100 мкВ) сменяется нерегулярной бета-активностью (14—20 кол/с, амплитудой 5—10 мкВ) и диффузно возникающими элементами медленных волн (рис. 14). При интоксикационном психозе отмечаются выраженное психомоторное возбуждение, двигательное беспокойство, чувство панического страха, дезориентация во времени и окружающей обстановке. Исследование биоэлектрической активности мозга у указанных больных не представляется возможным. Коматозное состояние проявляется резким угнетением или отсутствием реакции зрачков на свет, корнеальных рефлексов, болевой чувствительности, снижением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов. Часто наблюдается поверхностная кома с гипертонусом мышц, повышением сухожильных рефлексов. Возможны генерализованные судороги эпилептиформного вида.

При ЭЭГ-исследовании больных в коматозном состоянии имеет место высокочастотная бета-активность (20—40 кол/с, амплитудой 5—30 мкВ), переходящая в веретенообразные колебания (19—20 кол/с, амплитудой 20—40 мкВ) и отдельные элементы активности (10—13 кол/с, амплитудой 20—60 мкВ).

М и о з является одним из наиболее характерных признаков интоксикации ФОВ и отмечается почти у всех больных с выраженной клинической картиной отравления. Сокращение мышцы радужной оболочки сопровождается на-

рушениями зрения в виде сетки перед глазами, ощущения двоения в глазах. Миоз может служить критерием тяжести состояния больных. При тяжелых отравлениях зрачки точечной величины сохраняются в течение длительного времени, реакция их на свет отсутствует, отмечается вертикальный и горизонтальный нистагм. Выраженный миоз иногда наблюдается в течение нескольких часов после смерти больного.

Клиническая картина поражения периферической нервной системы характеризуется мышечной слабостью, снижением мышечного тонуса, болезненностью при пальпации мышц конечностей. Одним из объективных симптомов поражения периферической нервной системы являются миофибрилляции — фибриллярные мышечные подергивания (гиперкинезы миоклонического типа). Наиболее характерными являются миофибрилляции языка, голеней. Фибриллярные подергивания мышц языка наблюдаются во всех случаях перорального отравления ФОВ и, возможно, связаны с его местным действием. В некоторых случаях миофибрилляции распространяются на мимическую мускулатуру лица, область больших грудных мышц, верхние и нижние конечности. Распространенность и частота миофибрилляций соответствуют тяжести клинического течения отравления. При тяжелых интоксикациях наблюдаются гиперкинезы хореического типа — устойчивые волнообразные движения мышц.

При электромиографическом (ЭМГ) исследовании икроножных мышц у больных отмечается резкое снижение биоэлектрической активности при произвольном мышечном сокращении до 80—100 кол/с, амплитудой 30—120 мкВ. Миофибрилляции регистрируются в виде спонтанной биоэлектрической активности мышц амплитудой 25—40 мкВ. При тяжелых отравлениях вследствие блокады нервно-мышечной передачи у больных отмечается паралич двигательной мускулатуры, характеризующийся отсутствием биоэлектрической активности мышц, миофибрилляцией и спонтанной мышечной активностью.

В соматогенной фазе интоксикации наблюдаются общая астения, снижение психической активности. У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, возможно развитие острого галлюциноза. Впоследствии длительно сохраняются эмоциональная лабильность, резкое снижение качества профессиональных навыков, особенно в точных действиях (машинистки). Нормализация происходит медленно — до 1 года сохраняются изменения основной активности мозга.

8.4.2. Нарушения дыхания

Нарушения дыхания у больных с острым отравлением ФОВ в 80—85% случаев обусловлены *аспирационно-обтурационными расстройствами* вследствие повышения истечения (экссудации) секрета бронхиальных желез (бронхорея). Иногда выделяется до 1,5 л секрета и более, в котором содержится до 8—10% белка, способствующего его вспениванию. Пленки закупоривают дыхательные пути. Пена выделяется из рта, носа, отмечается цианоз, что напоминает картину острого отека легких и может явиться источником ошибочной диагностики и лечения данного состояния. Гемодинамический отек легких в остром периоде отравления ФОВ, как правило, не развивается в связи с отсутствием явлений острой левожелудочковой недостаточности.

Центральная форма нарушения дыхания обусловлена преимущественно нарушением функции дыхательных мышц, которое протекает в две фазы: первая (начальная) фаза сопровождается гипертонусом дыхательных мышц, ригидностью грудной клетки за счет судорожного спазма поперечнополосатой мускулатуры; вторая фаза характеризуется паралитическим состоянием мышц, при этом грудная клетка не участвует в акте дыхания или развивается парадоксальный тип дыхания.

8.4.3. Нарушения функций сердечно-сосудистой системы

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются ранним гипертоническим синдромом, нарушением ритма и проводимости сердца, экзотоксическим шоком. Для раннего гипертонического синдрома характерно увеличение систолического давления до 200—250 мм рт. ст. и диастолического до 150—160 мм рт. ст. вследствие выраженной гиперадреналинемии. При ЭКГ-исследовании наряду с признаками диффузного изменения миокарда по типу миокардиодистрофии отмечается резкая брадикардия до 40—20 в 1 мин, увеличение электрической систолы, замедление внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков (рис. 15). При развитии экзотоксического шока обращают на себя внимание резкая бледность кожных покровов, цианоз слизистых оболочек, падение артериального давления, выраженная одышка и расстройство сознания.

При исследовании центральной гемодинамики обнару-

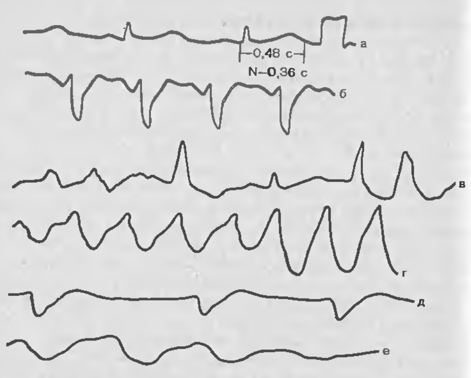


Рис. 15. ЭКГ при отравлении карбофосом.

II отведение: а — в 1-е сутки (резкое увеличение интервала $Q-T$); б — развитие внутрижелудочковой блокады; в — групповая экстрасистолия; г — фибрилляция желудочков; д, е — остановка сердца.

живается резкое снижение ударного и минутного объема крови, массы циркулирующей крови. Падает центральное венозное давление и общее периферическое сосудистое сопротивление. Эти явления связаны с развитием неврогенной вазоплегии и относительной гиповолемии в результате перераспределения крови в венозную систему низкого давления. При исследовании коагулограммы определяется повышение толерантности плазмы к гепарину, снижение времени рекальцификации, снижение фибринолитической активности, что указывает на изменение коагулирующих свойств крови в сторону гиперкоагуляции. Однако при декомпенсированной фазе шока с резким падением артериального давления развиваются явления гипокоагуляции и фибринолиза. У больных с явлениями шока при отравлении ФОВ летальность около 60%.

8.4.4. Нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени и почек

Со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие выраженного спазма гладкой мускулатуры желудка и кишечника у больных отмечаются тошнота, рвота, схваткообразные боли в животе, диарея.

Кишечная колика может развиться даже при легких отравлениях, когда прочие симптомы интоксикации выражены слабо. В этих случаях возможны диагностические ошибки (ошибочная диагностика у больного острого хирургического заболевания — аппендицита, холецистита), что влечет за собой проведение неоправданных хирургических вмешательств.

У больных с отравлением ФОВ клинические призаки поражения печени, как правило, отсутствуют. При явлениях шока отмечаются неспецифические изменения печени, свойственные данному состоянию. Характерным при отравлении ФОВ является значительно выраженное нарушение выделительной функции печени, выявляемое при радиоизотопной гепатографии, и снижение показателя сосудистого тонуса по данным импедансной реоплетизмографии, которые указывают на наличие холестаза и выраженной сосудистой дистонии. У больных, страдающих хроническим алкоголизмом, возможно развитие токсической дистрофии печени, проявляющейся характерными клиническими симптомами, повышением активности специфических ферментов, билирубина.

Поражение почек не является характерным для данной интоксикации и проявляется развитием синдрома «шоковой» почки у больных с тяжелым отравлением, осложненным длительным коллапсом.

При беременности у женщин возможно наступление аборта или преждевременных родов.

Указанная выше картина отравления остается однотипной при различных путях поступления токсичного вещества в организм, однако сроки наступления, выраженность, продолжительность и постоянство симптомов варьируют. При ингаляционном отравлении и попадании ФОВ в глаза характерен длительный миоз. Для перкутанного отравления характерны мышечные фибрилляции в месте контакта с ядом. При пероральном отравлении рано возникают тошнота, рвота, острая боль в животе, диарея и дргие диспепсические расстройства.

8.4.5. Особенности перорального отравления ФОВ

При пероральном отравлении ФОВ следует различать три стадии отравления.

I стадия — возбуждение. Наблюдается у больных с начальными симптомами отравления. Вскоре после воз-

действия токсичного вещества (как правило, через 15—20 мин) больные отмечают головокружение, головную боль, снижение остроты зрения, тошноту. Возможно психомоторное возбуждение: больные испытывают чувство страха, нередко агрессивны, отказываются от лечебных мероприятий. Объективно отмечаются умеренный миоз, потливость, саливация, иногда рано присоединяются явления нередко выраженной бронхореи. Появляются рвота и спастические боли в животе. Артериальное давление повышено, отмечается умеренная тахикардия.

II стадия — гиперкинезы и судороги — характеризуется полностью развившейся картиной отравления. Психомоторное возбуждение сохраняется или постепенно сменяется заторможенностью. Характерен выраженный миоз с отсутствием реакции зрачков на свет. Максимального проявления достигают симптомы гипергидроза (резчайшая потливость, саливация, бронхорея). Отличительными симптомами данной стадии отравления являются гиперкинезы хореического и миоклонического типов (миофибрилляции). Последние проявляются в области век, мимической мускулатуры лица, мышц груди и голеней, в ряде случаев отмечаются фибрилляции почти всех мышц тела. Периодически возникают общий гипертонус мышц, тонические судороги. Наблюдается ригидность грудной клетки с уменьшением ее экскурсии. Изменяется частота сердечных сокращений (ЧСС) — появляется отчетливая брадикардия или выраженная тахикардия. Повышение артериального давления достигает максимального уровня (250/160 мм рт. ст.), затем наступает снижение сердечно-сосудистой деятельности. Отмечаются болезненные тенезмы, непроизвольный жидкий стул, учащенное мочеиспускание.

III стадия — параличи. В подавляющем большинстве случаев больные находятся в глубоком коматозном состоянии, протекающем с резким ослаблением всех рефлексов или полной арефлексией. Резко выражены миоз, гипергидроз. Однако мышечный гипертонус, миофибрилляции и тонические судороги исчезают, сменяясь паралитическим состоянием мускулатуры. Преобладают центральные формы угнетения дыхания и развивается экзотоксический шок. Максимально урежается ЧСС (до 40—20 в минуту) или, напротив, появляется выраженная тахикардия (более 120 в минуту), возникает гипотензия вплоть до глубокого коллапса.

Следует отметить, что у 7—8% больных, поступивших в стационар во II—III стадии отравления, со 2-х по 8-е сутки

возможен рецидив интоксикации, при этом снова появляются мускарино,- никотиноподобные симптомы отравления ФОВ, часто в еще более тяжелой форме, чем при поступлении в стационар. Это связано со вторичным падением активности холинэстеразы крови вследствие продолжающегося всасывания ФОВ из желудочно-кишечного тракта.

8.4.6. Осложнения острых отравлений ФОВ

К осложнениям, которые, как правило, развиваются при тяжелых отравлениях ФОВ, относятся: пневмонии, поздние интоксикационные психозы и полиневриты, возникающие через несколько дней с момента отравления. Особенно опасно развитие пневмонии, возникающей в результате тяжелых нарушений дыхания (бронхорея, аспирация вследствие паралича или изменения функции надгортанника, резкое снижение тонуса мышц грудной клетки, ведущие к гиповентиляции), нарушения микроциркуляции в легких. Пневмония является основной причиной гибели больных в позднем периоде отравления.

Поздние интоксикационные психозы обычно носят характер алкогольного делирия (у лиц, злоупотребляющих алкоголем) с полным расстройством сознания, галлюцинациями, гипертермией и неврологическими признаками отека мозга.

8.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОВ

Для уточнения диагноза острого отравления ФОВ большое значение имеют *лабораторные методы* обследования больных.

1. Определение активности холинэстеразы (АХЭ) цельной крови, плазмы, эритроцитов. Наиболее часто используются потенциометрические, фотоэлектрокалориметрические методы. Нормальная активность холинэстеразы цельной крови составляет 160—340 мкмоль/(мл · ч)[1]. В практической работе удобнее пользоваться процентным выражением АХЭ в норме. При тяжелых отравлениях ФОВ активность холинэстеразы цельной крови снижается до 5—10% от нормы. При легких отравлениях это снижение менее заметно. Первые симптомы интоксикации появляются при снижении АХЭ более чем на 30%. Кроме того, следует

[1] В Международной системе единиц (СИ) активность холинэстеразы выражается в нмоль/(с · л). Коэффициент пересчета равен 278.

учитывать большие индивидуальные колебания (±30%) нормальной активности холинэстеразы цельной крови у людей, что значительно затрудняет диагностическую интерпретацию полученных данных.

2. Определение токсичного вещества в крови, плазме, биологических средах методом газожидкостной хроматографии, который обладает высокой чувствительностью, селективностью и быстротой проведения.

Метод основан на извлечении ФОВ из биологических сред экстракцией органическим растворителем (Н-гексан), отгонке растворителя на ротационном испарителе с последующим определением их на газовом хроматографе («Цвет-106») с термоионным детектором.

Граница определения по крови для группы нитрофосов (метафос, метилнитрофос и др.) составляет 0,0002 г/л, для ТХМ-3 — 0,0005 г/л, для карбофоса — 0,001 г/л.

Дифференциальная диагностика острых отравлений ФОВ проводится со следующими патологическими состояниями:

1) *отеком легких*, который приходится дифференцировать с выраженной бронхореей. При гемодинамическом отеке легких происходит транссудация жидкой части крови в полость альвеол, повышение давления в малом круге кровообращения. В раннем периоде отравлений ФОВ отек легких, как правило, не развивается. Бронхорея обусловлена экссудацией секрета бронхиальных желез, при этом давление в малом круге понижено. Явления бронхореи купируются введением атропина, категорически противопоказано введение морфина, сердечных гликозидов, эуфиллина;

2) *острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости*, которые необходимо исключить при развитии кишечной колики, особенно при легких отравлениях. Требуется тщательное выявление других симптомов мускарино- и никотиноподобного действия ФОВ, выяснение анамнеза;

3) *острым нарушением мозгового кровообращения*, которое следует исключить в случаях развития коматозного состояния. У больных с отравлением ФОВ, как правило, имеют место миоз, явления гипергидроза, отсутствует очаговая неврологическая симптоматика, характерная в большинстве случаев для заболеваний мозга нетоксической этиологии.

8.6. ХРОНИЧЕСКИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ФОВ

Хронические отравления возникают при постепенном поступлении в организм небольших количеств ФОВ. Эти

отравления могут иметь место у рабочих на производстве ФОВ, у лиц, длительно контактирующих с данными препаратами в сельском хозяйстве, особенно в случаях, когда превышаются предельно допустимые концентрации ФОВ в воздухе в 2—3 раза.

У больных с хроническими отравлениями наблюдаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения ритма в виде брадикардии, синусовой аритмии; на ЭКГ снижение вольтажа зубца *P*, высокий зубец *T* в грудных отведениях. Часто развивается артериальная гипотония. Характерны явления астении, вегетодистонии, реже встречаются полиневриты, радикулоневриты, диэнцефальный синдром.

У большей части больных отмечаются нарушения функции печени, желчевыводящих путей, секреторной функции желудка с признаками хронического гастрита.

Некоторые ФОВ могут вызывать аллергические реакции, протекающие по типу аллергического дерматита, астматического бронхита.

Лечение хронических отравлений ФОВ производится в условиях специальных медико-санитарных частей соответствующих предприятий.

Профилактика хронических отравлений основана на принципе диспансеризации людей, имеющих прямой производственный контакт с ФОВ.

8.7. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Патоморфологические изменения характеризуются резким нарушением кровообращения во внутренних органах, выражающимся в их полнокровии, развитием отека мозга, дистофическими изменениями миокарда, печени, почек. При летальных исходах в ранние сроки возможны явления миоза, бронхоспазма; на вскрытии часто определяется запах ФОВ от содержимого кишечника.

Гистологическое исследование мозга выявляет гидропические изменения нервных клеток в коре лобных и теменных долей, явления диффузного кариоцитолиза в клетках коры и подкорковых образований, гомогенизацию цитоплазмы, резкое изменение сосудов коры и ствола мозга. Характерны гиперемия, стазы, чередование расширенных и спастически сокращенных участков сосудов головного мозга.

8.8. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОВ

8.8.1. Методы детоксикации организма

Основной принцип лечения больных с острыми отравлениями ФОВ заключается в комплексном проведении спе-

цифической антидотной терапии, различных методов выведения яда из организма и интенсивных реанимационных мероприятий.

С целью сокращения времени пребывания в организме ФОВ и их метаболитов проводятся мероприятия, направленные на ускоренное выведение яда из организма. При попадании ФОВ на кожу пораженные участки обмывают щелочными растворами, при ингаляции выводят пострадавшего из загрязненной зоны.

Для удаления ФОВ из желудочно-кишечного тракта промывают желудок через зонд, дают активированный уголь внутрь, назначают высокие сифонные клизмы. Желудок промывают 10—15 л холодной воды (12—15 °С) до чистых промывных вод с последующим введением внутрь через зонд вазелинового масла (300—500 мл) или солевого слабительного (сульфат магния 30—50 г, разведенный в 100—150 мл воды). Во II—III стадиях отравления больным показаны повторные промывания желудка с интервалами в 4—6 ч до исчезновения запаха ФОВ от промывных вод. В дальнейшем промывания желудка и сифонные клизмы проводятся ежедневно до ликвидации тяжелых симптомов мускарино- и никотиноподобного действия ФОВ.

Для удаления ФОВ из кровеносного русла и выведения с мочой растворимых продуктов гидролиза следует применять форсированный диурез.

Для экстренного очищения крови от ФОВ и продуктов их распада в последние годы успешно используются хирургические методы искусственной детоксикации организма, к которым относятся гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрация. Учитывая, что большинство ФОВ хорошо растворяется в жирах и быстро покидает сосудистое русло, депонируясь в тканях или гидролизуясь, указанные методы целесообразно проводить как можно раньше, т. е. в первые часы с момента отравления. Это касается в первую очередь отравления карбофосом, который в течение первых суток почти полностью гидролизуется, проявляя свой максимальный общетоксический и антихолинэстеразный эффект. Для других ФОВ длительность их пребывания в крови в среднем составляет: для метафоса — до 48 ч, для ТХМ-3 — до 5—6 сут.

С учетом изложенного выше показанием к экстракорпоральным методам очищения крови (гемосорбция, гемодиализ) являются тяжелая клиническая картина отравления ФОВ (II—III стадии), снижение АХЭ ниже 50 % от нормы и обнаружение токсических концентраций ФОВ в крови.

Среди всех хирургических методов искусственной детоксикации самым эффективным является метод гемосорбции активированным углем (СКТ-6а и др.). На 2-м месте стоит гемодиализ, гемофильтрация, затем — перитонеальный диализ. Так, средний клиренс во время гемосорбции при отравлении метафосом равняется 80,4 мл/мин, во время гемодиализа — 30,2 мл/мин, при проведении перитонеального диализа — 26,8 мл/мин.

Выраженная клиническая картина отравления является показанием для проведения операции гемосорбции на догоспитальном этапе, что возможно в условиях работы специализированной токсикологической бригады скорой помощи.

При отсутствии возможности проведения детоксикационной гемосорбции целесообразно использовать гемодиализ с помощью аппарата «искусственная почка». Гемодиализ обладает меньшей по сравнению с гемосорбцией эффективностью, поэтому его необходимо проводить в течение не менее 7 ч, так как только длительный диализ позволяет полностью удалить ФОВ из крови при продолжающемся всасывании яда из кишечника (депо яда) и способствовать стойкой регрессии основных симптомов отравления. Особенностью гемодиализа является необходимость поддержания рН диализирующего раствора выше 7,4—7,5.

Гемодиализ рекомендуется также проводить после операции гемосорбции на 2—3-и сутки при низкой активности холинэстеразы и сохранении клиники отравления, несмотря на отсутствие яда в крови. Это необходимо для удаления из организма метаболитов ФОВ, не определяемых лабораторным методом.

Перитонеальный диализ может быть использован и как самостоятельный метод выведения ФОВ из организма. Кроме того, он показан для лечения больных, у которых сохраняется клиническая картина отравления, а в крови определяются только малые концентрации ФОВ по прошествии одних суток и более с момента отравления. Это говорит о наличии депо яда в кишечнике или в жировой ткани.

В каждой порции выводимой перитонеальной жидкости желательно определять концентрацию ФОВ, которая, как правило, составляет 50—80 % концентрации в крови. Перитонеальный диализ необходимо осуществлять до окончания обнаружения ФОВ в перитонеальной жидкости (обычно не менее 10 смен), а затем провести еще 2—3 смены для удаления указанных выше метаболитов ФОВ.

8.8.2. Специфическая терапия

Комплексная специфическая антидотная терапия при острых отравлениях ФОВ основана на блокировании холинорецепторов — создании препятствия для токсического действия эндогенного ацетилхолина, а также на восстановление активности ингибированной холинэстеразы с целью нормализации обмена ацетилхолина.

Специфическая терапия острых отравлений ФОВ состоит в комбинированном применении холинолитиков — препаратов типа атропина и реактиваторов холинэстеразы — оксимов. Следует различать интенсивную и поддерживающую атропинизации, проводимые всем пострадавшим с выраженным отравлением ФОВ.

Интенсивная атропинизация назначается всем больным в течение первого часа лечения вплоть до купирования всех симптомов мускариноподобного действия ФОВ, т. е. до появления характерных признаков атропинизации больного: сухости кожи и слизистых оболочек, умеренной тахикардии, расширения зрачков. Дозы вводимого атропина для интенсивной атропинизации следующие: в I стадии отравления — 2—3 мг, во II стадии — 20—25 мг, в III стадии — 30—35 мг внутривенно. Это состояние следует поддерживать добавочным (повторным) введением меньших количеств атропина (*поддерживающая атропинизация*) для создания стойкой блокады М-холинореактивных систем организма против действия ацетилхолина на период, необходимый для удаления или разрушения яда (2—4 сут). Суточные дозы вводимого атропина для поддерживающего лечения могут быть следующими: в I стадии отравления — 4—6 мг, во II стадии — 30—50 мг, в III стадии — 100—150 мг.

Параллельно с проведением интенсивной и поддерживающей атропинизации больным необходимо в течение первых суток с момента отравления вводить реактиваторы ХЭ. Они способствуют восстановлению активности угнетенной ХЭ антидотным действием.

В I стадии отравления используется дипироксим по 150 мг внутримышечно. Общая доза на курс лечения — 150—450 мг.

Во II стадии отравления лечебную дозу дипироксима вводят через 1—3 ч в течение первых суток с момента отравления. Общая доза на курс лечения — 1,2—2,0 г. При выраженных нарушениях психической активности больных (заторможенность, коматозное состояние) необходимо дополнительное введение препаратов центрального действия.

В III стадии отравления необходимо сочетанное применение дипироксима с другими оксимами.

К оксимам центрального и периферического действия относится диэтиксим, лечебная доза которого составляет 250 мг, общая доза — 5—6 г. Оксимы вытесняют ингибитор из его соединения с ХЭ, образуя новую обратимую связь. Интенсивная реактивация ХЭ осуществляется только до момента старения связи (АХЭ — ФИ) в течение 6—8 ч. Если в первый час реактивация ХЭ достигает 100 %, то к концу первых суток — 30 %.

Введение реактиваторов ХЭ на вторые сутки после отравления и позже неэффективно и опасно в связи с их выраженным токсическим действием, проявляющимся нарушением внутрисердечной проводимости (возрастание систолического показателя на ЭКГ) и рецидивом острой симптоматики отравления ФОВ, а также токсической дистрофии печени.

Специфическую терапию проводят под постоянным контролем активности ферментов ХЭ. При благоприятно протекающем лечении отравления восстановление активности ХЭ начинается на 2—3-и сутки после отравления, возрастая к концу недели на 20—40 % по сравнению с острым периодом, и возвращается к нормальному уровню через 3—6 мес.

Учитывая возможность выведения холинолитиков и реактиваторов ХЭ при использовании хирургических методов выведения ФОВ из организма, необходимо поддерживающие дозы холинолитиков и реактиваторов увеличить на 25—30 %.

8.8.3. Симптоматическая терапия

Реанимационная и симптоматическая терапия больных с острыми отравлениями ФОВ направлена на ликвидацию тяжелых дыхательных и гемодинамических расстройств, купирование судорожного статуса и психомоторного возбуждения, лечение осложнений.

При нарушениях дыхания по аспирационно-обтурационному типу больным в коматозном состоянии после предварительного туалета полости рта следует проводить интубацию трахеи. Проведение интубации показано также больным в коматозном состоянии с нарушением дыхания по центральному типу для подключения аппарата искусственного дыхания; больным с выраженной бронхореей для экстренного отсоса секрета из трахеи и крупных бронхов;

больным в коматозном состоянии для промывания желудка с целью предупреждения аспирации.

При длительно не купирующейся бронхорее с нарушениями дыхания по центральному типу (ригидность грудной клетки, паралич ее) показана операция нижней трахеостомии. При гипертонусе мышц грудной клетки проведение аппаратного искусственного дыхания возможно только после введения миорелаксантов (тубокурарина). Противопоказано введение листенона, который вызывает угнетение активности ХЭ.

Введение больших доз атропина способствует подсушиванию секрета в бронхиальном дереве, что требует его промывания 2 % раствором гидрокарбоната натрия или изотоническим раствором хлорида натрия с добавлением 500 000 ЕД пенициллина при проведении бронхоскопии.

При различных видах нарушения дыхания с целью профилактики пневмоний больным назначают антибиотики и ультрафиолетовое облучение крови (5—6 сеансов через день).

При явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности показано введение низкомолекулярных растворов, гормонов, сердечно-сосудистых средств.

При развитии экзотоксического шока выраженный гипертензивный эффект обеспечивает введение норадреналина и допамина, которые способствуют повышению периферического сосудистого сопротивления. Противопоказано назначение строфантина, эуфиллина, которые усугубляют тяжелые нарушения ритма сердца.

Для профилактики психомоторного возбуждения следует проводить седативную терапию: введение 10 мл 25 % раствора сульфата магния, 2—4 мл 2,5 % раствора аминазина. При выраженном делирии и судорожном статусе применяют 40—60 мл 20 % раствора оксибутирата натрия, виадрил (500—1000 мг), диазепам (5—10 мг внутривенно), краниоцеребральную гипотермию.

Если клиническое течение заболевания сопровождается значительным снижением активности ХЭ (ниже 30 % нормального уровня) и выраженным замедлением проводимости миокарда (увеличение систолического показателя на 10 % и больше), показаны переливание свежей донорской крови и физиогемотерапия (УФО, МОК). Эти мероприятия способствуют улучшению клинического состояния больных и восстановлению основных показателей активности ХЭ и ЭКГ.

Указанная выше комплексная терапия должна проводиться всем больным с выраженной клинической симптоматикой отравления. При ее отсутствии больного со сниженной активностью ХЭ наблюдают в условиях стационара не менее 2—3 сут, а во избежание развития позднего проявления интоксикации назначают в минимальных дозах холинолитики и реактиваторы ХЭ (последние только в 1-е сутки после отравления).

Глава 9

ОТРАВЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВАМИ ПРИЖИГАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

9.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

К веществам прижигающего действия относятся: органические кислоты — уксусная, щавелевая и т. д., составляющие около 70 % всех отравлений прижигающими ядами; неорганические кислоты — хлороводородная, серная, азотная и т. д. (около 7 %); щелочи — нашатырный спирт, едкий натр (каустическая сода), едкий кали и т. д. (около 15 %); окислители — перекись водорода, перманганат калия (около 8 %).

Первые случаи отравления уксусной кислотой отмечены в Германии в 1842 г. С начала XX столетия отмечается быстрый рост этих отравлений в России. В Петропавловской больнице Санкт-Петербурга в 1908 г. из 629 случаев отравлений было 486 отравлений уксусной кислотой (77,2 %). В 1912 г. известный русский юрист А. Ф. Кони пишет, что в 70 % случаев всех самоотравлений используется уксусная эссенция, причем половина их отмечается у домашней прислуги; растет количество отравлений уксусной кислотой и среди детей.

В 50—60-е годы отравление уксусной кислотой становится наиболее распространенным видом острых бытовых отравлений в нашей стране, что связано с ее широкой доступностью и постоянным использованием в домашнем хозяйстве. Среди причин отравлений преобладали суицидальные попытки (в 70 % случаев), причем отравления среди женщин встречались в 3 раза чаще, чем среди мужчин.

По данным специализированных центров по лечению отравлений в РСФСР (1987), отравления прижигающими жидкостями среди госпитализированных больных составляли: 42,8 % — в Хабаровске, 13,5 % — в Москве, 17,7 % — в Свердловске, 8,2 % — в Ленинграде, причем на долю уксусной эссенции приходилось 70—80 % этих отравлений. В последующие годы число этих отравлений снижалось, причем наиболее заметно в Прибалтике и Ленинградской области, где с 1980 г. уксусная эссенция была снята с продажи и заменена 5—8 % уксусной кислотой.

Смертельные отравления прижигающими веществами в России составляют около 7 % всех отравлений. Больничная летальность при отравлении уксусной эссенцией равна 13—17 %.

9.2. ОТРАВЛЕНИЯ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

9.2.1. Общие токсикологические сведения

Уксусная кислота широко применяется в кожевенной и текстильной промышленности, служит исходным продуктом в производстве некоторых органических красителей, пластических масс, гербицидов, химических реактивов, душистых веществ, лекарственных средств, используется как растворитель различных органических соединений.

Самое широкое распространение уксусная кислота получила в быту в качестве пищевого продукта, выпускаемого пищевой промышленностью в виде уксусной эссенции (80 % уксусной кислоты) и столового уксуса (5—8 % водный раствор уксусной кислоты). Она используется как приправа к пище и для консервирования мясных, рыбных и растительных продуктов.

До конца XIX столетия уксус как пищевой продукт приготавливался путем брожения виноградных вин и содержал 5 % уксусной кислоты. Уксусная кислота (этановая кислота, метанкарбоновая кислота) CH_3COOH — одноосновная органическая кислота жирного ряда. В очищенном виде была впервые получена русским химиком Т. Е. Ловницем в 1789 г.

Уксусная кислота — бесцветная жидкость с характерным резким запахом. Смешивается в любых соотношениях с водой, спиртом, эфиром, хлороформом и другими органическими растворителями.

Уксусная кислота относится к слабодиссоциирующим кислотам, степень диссоциации 0,013 (для 0,1 % раствора хлороводородной кислоты 0,914). По сравнению с хлороводородной кислотой степень диссоциации уксусной кислоты в эквимолярном растворе в 70 раз меньше. Указанные свойства в значительной мере определяют основную токсикологическую особенность уксусной кислоты — наличие выраженного резорбтивного эффекта.

Основной путь поступления уксусной кислоты в организм — пероральный, однако существует возможность попадания через дыхательные пути, через кожные покровы (при наложении повязок, смоченных концентрированными

растворами). Уксусная кислота растворяет липиды, и ее молекулы легко проникают в клетки, где подвергаются диссоциации с образованием анионов кислотных остатков. Токсичность прямо пропорционально зависит от концентрации уксусной кислоты, поступившей в организм. Токсичность разведенной уксусной кислоты (до 10 %) незначительна по сравнению с эссенцией и проявляется катаральным воспалением слизистой оболочки пищевода и желудка. Смертельная доза уксусной эссенции составляет около 50 мл.

9.2.2. Патогенез острых отравлений

При острых отравлениях уксусной кислотой развивается химический вариант ожоговой болезни вследствие ее местного прижигающего эффекта и общего резорбтивного действия. Повреждение тканей при контакте с кислотой обусловлено нарушением клеточных мембран в результате растворения липидов, составляющих их основную структурную единицу. Образование анионов кислотных остатков стимулирует перекисное окисление липидов мембран и усугубляет процесс разрушения клеток.

Прижигающее действие в наибольшей степени проявляется в области желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

Наиболее поражаемыми участками пищеварительного тракта являются полость рта, глотка, пищевод в его грудном отделе и в нижней трети, желудок в области дна, малой кривизны, кардиального и антрального отделов.

Анализ тяжелых отравлений, закончившихся летальным исходом, показал, что в 53,7 % случаев имеет место поражение пищевода, желудка, тонкой кишки, в 38 % — пищевода и желудка. Некроз может захватывать не только слизистую оболочку, но и всю толщу подслизистого и мышечного слоев. Химический ожог дыхательных путей наиболее часто возникает при ингаляции концентрированных паров, при поперхивании в момент приема или во время рвоты и аспирации кислого содержимого желудка с последующим развитием воспалительных изменений в трахее, бронхах и легочной ткани.

Разрушение клеточных мембран слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и клеточных мембран сосудистой стенки приводит к прогрессирующему уменьшению массы циркулирующей крови за счет потери ее жидкой части и развитию абсолютной гиповолемии, являющейся постоян-

ным звеном в возникновении экзотоксического шока при данной патологии.

Резкая гиперемия обожженной слизистой оболочки желудка и кишечника способствует быстрому проникновению уксусной эссенции в кровеносное русло. Скорость резорбции зависит от степени тяжести и площади ожога. При более поверхностных и обширных ожогах резорбтивное действие более длительное. Продолжительность резорбтивной фазы и ее интенсивность можно определить по соотношению pH крови в воротной и одной из периферических вен. В норме эта разница составляет 0,07—0,08, а при отравлениях уксусной эссенцией она может быть в 10 раз больше. Интенсивность всасывания анионов кислотных остатков тем выше, чем больше концентрация уксусной кислоты. Длительность резорбции составляет от 2 до 6 ч, при этом период интенсивной резорбции продолжается до 30 мин. При увеличении концентрации кислоты длительность периода резорбции уменьшается. Всасывание уксусной эссенции вызывает тяжелые нарушения КОС крови по типу суб- или декомпенсированного метаболического ацидоза, которые обусловлены участием экзогенных факторов — анионов кислотных остатков и эндогенных факторов — недоокисленных продуктов метаболизма, образующихся при химическом ожоге пищеварительного тракта и его различных осложнениях. Следствием резорбции является гемолиз эритроцитов. Недиссоциированная молекула уксусной эссенции является главным гемолитическим агентом.

В кинетике гемолиза выделяется три этапа:

1-й этап — контакт поверхности эритроцита и гемолизина, который подавляет избирательную проницаемость и активный транспорт веществ в оболочке и проникает внутрь клетки.

2-й этап — разрушение внутренней структуры эритроцита. При этом низкомолекулярная фракция покидает эритроцит по градиенту осмотической концентрации, а крупные, главным образом белковые, молекулы, высвобождаясь из упорядоченных структур, оказываются задержанными внутри клетки, так как оболочка остается для них непроницаемой. Вследствие этого содержимое клетки становится гипертоничным по отношению к среде и внутрь начинает поступать вода, оболочка растягивается до тех пор, пока не будет преодолено механическое сопротивление оболочки осмотическим давлением изнутри.

3-й этап — разрыв клеточной оболочки (обратимый или необратимый, в зависимости от особенностей воздействия гемолизина на оболочку) и выброс из клетки крупномолекулярной фракции вплоть до уравновешивания осмотического давления между содержимым эритроцита и окружающей его средой.

Кислотный гемолиз можно предотвратить помещением клеток в гипертоническую среду. При действии уксусной эссенции 1-й этап процесса гемолиза практически отсутствует, поскольку уксусная кислота представляет собой свободно проникающий гемолитик.

В присутствии уксусной кислоты гемоглобин расщепляется на глобин и гем, а последний окисляется до гемина. Гемоглобин, ионы Fe^{2+} и особенно геминовые соединения обладают свойством ускорять разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, способных к активации новых цепей окисления. Гемоглобин в 100 раз активнее в этом отношении ионов Fe^{2+}. Гемоглобиновый катализ является бесферментным и не поддается ингибиции. Этот процесс в значительной мере способствует разрушению (разрыву) клеточных мембран.

Гемолиз эритроцитов является одним из ведущих пусковых моментов в развитии синдрома токсической коагулопатии. При отравлении уксусной эссенцией отчетливо прослеживаются все три периода данного синдрома. Ожоговое разрушение тканей, распад эритроцитов обусловливают выброс большого количества тромбопластического материала и начало I стадии токсической коагулопатии — стадии гиперкоагуляции.

Транспорт свободного гемоглобина через почечные канальцы в условиях внутрисосудистого гемолиза, нарушения микроциркуляции и тромбообразование в мелких сосудах почек, а также повреждение базальной мембраны вплоть до разрыва дистальных канальцев вызывают поражение почек, которое имеет патоморфологическую картину острого гемоглобинурийного нефроза.

Совместное влияние двух основных патологических процессов — внутрисосудистого гемолиза и экзотоксического шока с выраженными расстройствами микроциркуляции, с явлениями токсической коагулопатии — приводит к развитию поражения печени в виде очаговых некрозов (инфарктов) с нарушением ее основных функций.

Таким образом, при приеме уксусной эссенции развивается ожоговая болезнь химической этиологии в результате местного деструктивного воздействия этого вещества на ткани и ее резорбтивного действия как гемолитического яда.

9.2.3. Клиническая картина острых отравлений

Химические ожоги пищеварительного тракта. Ведущее место в клинике острого периода (1—5 сут) отравлений уксусной кислотой занимает боль в полости рта, глотке и пищеводе. Боли часто иррадиируют в спину и усиливаются при каждом глотательном и рвотном движении. Часто рвота бывает многократной и является результатом раздражения блуждающего нерва. Во время рвоты обычно происходит

задержка дыхания с последующим глубоким вдохом, в момент которого могут быть аспирированы рвотные массы, содержащие кислоту. Явления дистрофии связаны с отеком пищевода и его резкой болезненностью. Больных беспокоит мучительная жажда. Прием уксусной эссенции в состоянии выраженного алкогольного опьянения сопровождается ослаблением болевого синдрома в связи с наркотическим действием этилового алкоголя.

Ожог желудка вызывает боли в эпигастральной области, часто иррадиирующие в спину. Глубокие ожоги желудка сопровождаются явлениями реактивного перитонита, в наибольшей степени проявляющимися при сопутствующем ожоге кишечника, и могут давать картину острого живота. При этом первичной перфорации стенки пищеварительного тракта обычно не наблюдается. Ожоги кишечника нередко сопровождаются его парезом.

Необходимо учитывать также возможность развития реактивного панкреатита, который не всегда легко распознать без соответствующего лабораторного исследования мочи и крови на активность амилазы.

При тяжелых отравлениях прижигающими ядами нарушается секреторная функция желудка. Снижается кислотообразующая функция, угнетается образование пепсина.

Гипосекреторная фаза у больных с легкими ожогами продолжается до 2 нед, с ожогами средней тяжести — до 1 мес и более. При тяжелых ожогах она наблюдается даже через 1 год после отравления.

Гипоацидоз желудочного секрета, нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка не только отражаются на процессах пищеварения и обмене веществ, но и ведут к изменению микробной флоры в пищеварительном тракте. Благодаря высокой концентрации хлороводородной кислоты HCl в норме в желудке обычно отсутствует кишечная палочка. Она развивается, если концентрация HCl ниже 0,1 %. Кишечная палочка в большинстве случаев определяется в зеве больных с тяжелыми ожогами желудка. Эндотоксин грамотрицательных бактерий удалось обнаружить даже в ткани печени, что свидетельствует о нарушении барьерной функции желудочно-кишечного тракта при выраженных его ожогах.

Для установления распространенности ожога пищеварительного тракта применяется метод рентгеноскопии. Она проводится в острый период (1—7-е сутки после ожога). Начиная со 2-й недели до конца 3-й недели отмечается период мнимого благополучия, когда воспалительные изме-

нения стихли, а рубцевание не обнаруживается при рентгенологическом контроле. В этот период исследование больных не проводится, так как возможны диагностические ошибки. В 3-м периоде (конец 3-й недели) при исследовании дальнейшего течения процесса выявляются рубцевание ожога, степень компенсации и осложнения. Рентгенологически легкий химический ожог пищевода и желудка не диагностируется, часто ошибочно определяется степень ожога. Ограниченные возможности рентгенологического метода можно восполнить использованием методов гастрофиброскопии в сочетании с прицельной гастробиопсией. При легком ожоге в остром периоде (1—5-е сутки) выявляются отечность и гиперемия слизистой оболочки, наличие жидкости и слизи в желудке. Развивается острое серозное и катарально-серозное воспаление. Процессы экссудации наиболее четко определяются на 3—5-е сутки. На 6—10-е сутки наблюдается уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки, начинают преобладать процессы пролиферации. К этому сроку, как правило, формируется нормальная слизистая оболочка.

Таким образом, при *легком ожоге* выявляются три стадии изменений: стадия серозного или катарально-серозного воспаления (1—5-е сутки), стадия преобладания пролиферативного компонента воспаления (6—10-е сутки) и стадия регенерации (11—20-е сутки).

При *ожоге средней тяжести* на 1—5-е сутки выявляются резкая гиперемия, отек складок стенки желудка, большое количество слизи и жидкости, местами складки покрыты фибрином. Характерно появление множественных точечных эрозий слизистой оболочки. Во время обследования обнаруживается сниженная функция привратника или ее полное отсутствие. Часто отмечаются забрасывание содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, резко выраженная экссудация, образование небольших дефектов слизистой оболочки — эрозий. Таким образом, на 1—10-е сутки после отравления развивается картина катарального или катарально-фибринозного воспаления с образованием эрозий.

К 11—12-м суткам начинается процесс пролиферации, который заканчивается развитием грануляционной ткани. Регенерационный процесс обычно завершается к 21—30-му дню. К этому сроку слизистая оболочка желудка имеет нормальный вид. В редких случаях может развиться хронический гастрит.

При *тяжелом ожоге* на 1—5-е сутки выявляется наличие участков некроза и обширных кровоизлияний на

фоне резко отечной и гиперемированной, покрытой большим количеством слизи, фибрина и гноя слизистой оболочки. Наблюдаются некрозы слизистой оболочки и реактивное воспаление в сосудах — явления стаза или тромбирования, обильные инфильтраты образуют микроабсцессы. К 7—10-м суткам начинается отторжение некротических масс с образованием множественных, разной величины язв. Указанные изменения расцениваются как флегмонозно-язвенное или язвенно-некротическое воспаление. Грануляции образуются к 5—10-м суткам, появление их происходит неравномерно. Нередко наблюдается обострение воспалительного процесса, который снова принимает характер язвенно-некротического. Большинство язв к исходу 1-го месяца покрываются молодой соединительной тканью. В 3-м периоде (30—60 сут и позже) на большом протяжении образуется тонкий слой слизистой оболочки, местами выявляется ее атрофия. Полного выздоровления после тяжелого ожога не происходит, создаются предпосылки к хроническому, вялотекущему воспалительному процессу (хронический эзофагит, гастрит).

Таким образом, в течении ожога, независимо от тяжести поражения, выделяют три основных последовательно протекающих процесса: альтеративно-деструктивный, репаративный и регенерационный без появления или с появлением предпосылок к хроническому воспалению (табл. 13).

Хронический атрофический гастрит часто сопровождается выраженным нарушением секреторной и резорбтивной функции желудка с удлинением времени резорбции в $2^1/_2$ — 3 раза по сравнению с нормой.

К числу наиболее серьезных осложнений тяжелого ожога уксусной эссенцией относятся (в 3—5 % случаев) рубцовые сужения пищевода и желудка. Преимущественно встречаются рубцовые деформации пищевода с локализацией в его грудном отделе, в нижней трети.

Формирование стриктур начинается со 2—4-го месяца после ожога и завершается к исходу 1-го года, иногда позднее. При прогрессировании стриктур процесс может завершаться облитерацией просвета пищевода (на протяжении 1—2 лет после ожога).

В рубцово-измененном пищеводе при хроническом эзофагите может происходить перестройка эпителиального пласта, могут возникать лейкопластические и диспластические изменения, которые следует рассматривать как предопухолевые, так как на их фоне (спустя 16—50 лет после химического ожога) может развиться плоскоклеточный рак.

Больные, перенесшие отравление уксусной эссенцией, подлежат диспансерному наблюдению при ожоге желудка легкой степени в течение 6 мес, средней тяжести — до 1 года, после тяжелого ожога — не менее 5 лет. Основой диспансерного наблюдения является эндоскопический контроль.

Таблица 13. Эндоскопическая характеристика химического ожога желудка при отравлении уксусной эссенцией [по Разукас С., 1976]

Период	Характеристика патологического процесса	Степень ожога		
		I (легкий ожог)	II (ожог средней тяжести)	III (тяжелый ожог)
		сроки развития, характеристика периода		
I	Альтерация-деструкция и экссудация	1—5-е сутки. Серозное или катарально-серозное воспаление	1—10-е сутки. Катаральное или катарально-фибринозное воспаление	1—15-е сутки. Флегмонозно-язвенное или язвенно-некротическое воспаление
II	Пролиферация	6—10-е сутки. Переход пролиферативного компонента воспаления в регенерационный	11—20-е сутки. Образование грануляций и заживление эрозий	16—30-е сутки. Развитие фибринопластических процессов
III	Регенерация	11—20-е сутки. Полная репаративная регенерация	21—30-е сутки. Репаративная регенерация с очажками фиброза	31—60-е сутки. Репаративно-фибринозные процессы и структурная перестройка слизистой оболочки с переходом в хроническое воспаление

Прием уксусной эссенции может вызвать пищеводно-желудочные кровотечения вследствие непосредственного поражения сосудистой стенки — это так называемое р а н н е е п е р в и ч н о е к р о в о т е ч е н и е, нередко обнаруживаемое при промывании желудка. Как правило, это кровотечение не бывает продолжительным, так как развивающаяся гиперкоагуляция крови способствует быстрому наступлению гемостаза.

При развитии фибринолиза образовавшиеся тромбы лизируются, что способствует восстановлению проходимости сосудов, в том числе и ранее кровоточащих. В результате вновь возникает кровотечение (на 1—2-е сутки), называемое

ранним вторичным. Это кровотечение имеет склонность к усилению и часто носит массивный характер.

Кровотечения на 4—14-е сутки (иногда до конца 3-й недели) связаны с отторжением некротизированных тканей, образованием кровоточащих язв и называются поздними.

Экзотоксический ожоговый шок. Распространенный химический ожог пищеварительного тракта в 37 % случаев сопровождается развитием экзотоксического шока, клинические проявления которого наиболее соответствуют классический симптоматике ожогового шока. Отмечаются психомоторное возбуждение, сменяющееся спутанностью сознания и полной безучастностью к окружающему, бледность кожных покровов и их похолодание. Артериальное давление повышается за счет систолического до 150—160 мм рт. ст., затем резко падает, снижается центральное венозное давление, усиливаются тахикардия, одышка, цианоз, снижается диурез.

Экзотоксический шок имеет выраженный гиповолемический характер, что подтверждается изменением основных параметров центральной гемодинамики, а также сопровождается глубокими нарушениями КОС с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза. Летальность при развитии шока достигает 64,5 %

Токсическая коагулопатия. Гемолиз является одним из наиболее характерных признаков отравления уксусной эссенцией и проявляется изменением окраски мочи, которая приобретает красный, коричневый или вишневый цвет в зависимости от уровня гемоглобинурии. Содержание свободного гемоглобина в крови при легкой степени гемолиза составляет до 5 г/л, при средней тяжести — 5—10 г/л, при тяжелой степени — свыше 10 г/л. Свободный гемоглобин в моче появляется при содержании его в плазме свыше 1,0—1,5 г/л.

Во всех случаях отравление уксусной эссенцией сопровождается значительными изменениями коагулирующей активности крови. При отравлении легкой и средней степени в 1—2-е сутки отмечается тенденция к гиперкоагуляции: повышение толерантности плазмы к гепарину, фибриногена, укорочение общей длительности коагуляции на тромбоэластограмме.

Для больных с тяжелым отравлением характерны явления гипокоагуляции: повышение толерантности плазмы к гепарину, увеличение времени рекальцификации, снижение концентрации фибриногена, повышение содержания свободного гепарина и фибринолитической активности, увеличение

тромбинового показателя, снижение максимальной амплитуды тромбоэластограммы.

Токсическая нефропатия. Токсическая нефропатия наблюдается у 86,5 % больных с отравлением уксусной эссенцией, ее клинические проявления носят различный характер — от незначительных и кратковременных изменений в моче до развития тяжелой острой почечной недостаточности (ОПН).

Нефропатия легкой степени характеризуется сохраненным диурезом, микрогематурией (до 6—10 свежих эритроцитов в поле зрения) и умеренной лейкоцитурией, протеинурией (до 6,6 г/л); выявляется снижение клубочковой фильтрации, концентрационного индекса креатинина, снижение почечного плазмотока на 17 % по сравнению с контрольной группой. К 7—15-м суткам после отравления наблюдается нормализация качественного и морфологического состава мочи, а также показателей функционального состояния почек.

Нефропатия средней степени (в 75 % случаев) характеризуется картиной острого гемоглобинурийного нефроза. В течение 1—2 сут отмечается умеренное снижение суточного диуреза (в среднем на 38 %). В моче уже в первые часы после отравления обнаруживается протеинурия и гемоглобинурия. Уровень остаточного азота и мочевины остается в пределах нормы. В 1—3-и сутки отмечается умеренное повышение содержания в крови креатинина (0,24±0,01 ммоль/л), снижение концентрационного индекса креатинина на 38 %, клубочковой фильтрации на 37 %, уменьшение эффективности почечного плазмотока на 34 %, незначительное снижение канальцевой реабсорбции воды. Нормализация состава мочи наступает на 10—20-е сутки, восстановление показателей функции почек — на 15—40-е сутки.

Нефропатия тяжелой степени характеризуется развитием на фоне острого гемоглобинурийного нефроза клинической картины ОПН (у 6,7 % больных). В первые 1—3 ч появляются изменения состава мочи: удельный вес колеблется в пределах от 1026 до 1042, протеинурия — от 6,6 до 33 г/л. Содержание свободного гемоглобина в моче достигает высоких цифр, отмечаются большое количество гемоглобиновых шлаков, гиалиновых и зернистых цилиндров, клетки почечного эпителия, свежие, измененные и выщелоченные эритроциты, большое число (50—80 в поле зрения) лейкоцитов. Суточный диурез в 1—3-и сутки после отравления снижается и составляет в среднем 250 мл.

У 25 % больных этой группы с 1-х суток после отравления развивается анурия, нарастает азотемия. В 1—4-е сутки имеет место повышение содержания креатинина (1,47±0,18 ммоль/л), резкое снижение клубочковой фильтрации (22,7±6,2 мл/мин), значительное снижение реабсорбции воды (95,7±2,1 %), почечного плазмотока (131±14,4 мл/мин). При исследовании на 10—20-е и 25—35-е сутки выявляется тенденция к постепенной нормализации показателей, в первую очередь восстанавливается канальцевая реабсорбция воды.

Острая почечная недостаточность характеризуется тяжелым клиническим течением, во многом обусловленным сопутствующими поражениями легких, желудочно-кишечного тракта, печени. Летальность составляет около 60,6 %.

Токсическая дистрофия печени. Токсическая дистрофия печени имеет место у 85 % больных с отравлением уксусной эссенцией.

Клиническими проявлениями данной патологии являются умеренно выраженное увеличение печени, иктеричность склер и кожных покровов, достигающие максимума к 3—4-му дню после отравления.

При тяжелой токсической дистрофии печени уже в 1-е сутки отмечается резкое увеличение активности цитоплазматических и митохондриальных неорганоспецифических ферментов (АсАТ, АлАТ, общей активности ЛДГ, МДГ) и органоспецифических ферментов (СДГ увеличена в 99 раз, ЛДГ — в 11 раз). Резкое увеличение активности цитоплазматических и раннее увеличение активности митохондриальных энзимов указывает на развитие тяжелого цитолитического синдрома.

Тяжелая токсическая дистрофия печени с развитием острой печеночной недостаточности, как правило, протекает с резким нарушением функции почек, так как представляет собой картину острой печеночно-почечной недостаточности.

По данным радиоизотопной гепатографии при отравлении легкой степени изменяются только показатели гемодинамики печени, которые нормализуются на 5—7-е сутки.

При отравлении средней тяжести в 1-е сутки выражено нарушение гемодинамики печени, на 2—3-и сутки присоединяются нарушения поглотительной функции. Поглотительная функция нормализуется на 7—10-е сутки, а показатели гемодинамики — на 20—30-е сутки.

При тяжелой степени отравления в 1-е сутки нарушается гемодинамика и поглотительно-выделительная функция печени, причем выделительная функция печени восстанавливается к 20—30-м суткам, а показатели гемодинамики и поглотительная функция — через 6 мес.

Наиболее выраженные изменения функции печени наблюдаются среди больных, у которых течение ожоговой болезни сопровождается гемолизом и экзотоксическим шоком. Исследование гемодинамики гепатопортальной системы в этих случаях выявляет достоверное снижение артериального притока к печени, значительное затруднение венозного оттока (уменьшение систоло-диастолического показателя), возрастание сопротивления сосудов печени (увеличение показателя тонуса сосудов).

Нарушение дыхания. В 1—2-е сутки после отравления значительную опасность представляет развитие аспирационно-обтурационной формы нарушения внешнего дыхания, которая проявляется симптомокомплексом механической асфиксии.

При ожоге голосовых связок отмечается осиплость голоса, вплоть до афонии, длительное время беспокоящая больных. Часто происходит раннее развитие гнойных трахеобронхитов, сопровождающихся образованием большого количества слизисто-гнойного, трудно отделяемого из-за болезненности секрета. Характерно раннее развитие бронхопневмоний, нередко приобретающих сливной характер.

Тяжелые отравления сопровождаются поражением дыхательных путей в 51 % случаев, в том числе бронхопневмонии наблюдаются у 17 % больных.

Классификация отравлений. В течении ожоговой болезни при отравлении уксусной эссенцией выделяются следующие стадии:

I — стадия экзотоксического шока и начальных проявлений интоксикации ($1—1^1/_2$ сут);

II — стадия токсемии (2—3-и сутки), сопровождается гипертермией, частым развитием острых интоксикационных психозов;

III — стадия инфекционных осложнений (с 4-х суток до $1^1/_2$—2 нед). В этот период проявляются клинические признаки эзофагита, гастрита, трахеобронхита, пневмонии, реактивного панкреатита, реактивного перитонита.

IV — стадия стенозирования и ожоговой астении (с конца 3-й недели), сопровождается нарушением белкового, электролитного баланса, снижением массы тела, достигающим при тяжелых отравлениях 15—20 %.

V — стадия выздоровления.

Осложнения, возникающие на протяжении ожоговой бо-

лезни, могут быть разделены на ранние (1—2-е сутки) и поздние (начиная с 3-х суток). К ранним осложнениям относятся механическая асфиксия, ранние первичные и ранние вторичные кровотечения, интоксикационный делирий, острый реактивный панкреатит, первичная олигурия или анурия. Поздние осложнения составляют поздние кровотечения, трахеобронхиты и пневмонии, поздние интоксикационные психозы, острая печеночно-почечная недостаточность, рубцовые деформации пищевода и желудка, раковое перерождение рубцово-деформированных стенок пищевода и желудка.

По степени тяжести различаются следующие отравления:

легкие, при которых ожог распространяется на слизистую оболочку рта, глотки, пищевода и носит характер катарально-серозного воспаления. Легкая нефропатия. Изменения со стороны печени касаются только незначительных нарушений показателей ее гемодинамики;

средней тяжести, при которых ожог охватывает слизистую оболочку рта, глотки, пищевода, желудка и носит характер катарально-серозного или катарально-фибринозного воспаления. Отмечаются экзотоксический шок, компенсированная фаза, гемолиз, гемоглобинурия 5—10 г/л; гемоглобинурийный нефроз, токсическая нефропатия средней тяжести, токсическая дистрофия печени легкой или средней степени тяжести;

тяжелые, при которых ожог распространяется на пищевод и желудок, тонкий кишечник и имеет характер язвенно-некротического воспаления. Отмечаются ожог верхних дыхательных путей; экзотоксический шок; гемолиз, гемоглобинемия свыше 10 г/л; острый гемоглобинурийный нефроз; токсическая нефропатия средней или тяжелой степени тяжести. Течение отравления, как правило, усугубляется развитием ранних и поздних осложнений.

9.2.4. Дифференциальная диагностика отравлений

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений уксусной кислотой заключается в количественном определении уровня свободного гемоглобина в крови и моче методом фотоэлектрокалориметрии, а также в установлении интенсивности метаболического ацидоза (методом микро-Аструп).

Дифференциальная диагностика данного отравления обычно не представляет значительных трудностей и заключается преимущественно в правильном определении протяженности и глубины поражения и своевременном выявлении всех осложнений.

Наличие выраженного гемолиза, как правило, отличает отравления уксусной кислотой от отравлений другими прижигающими ядами. В отличие от отравлений прочими гемолитическими ядами при отравлении уксусной кислотой гемолиз всегда сочетается с выраженным ожогом пищеварительного тракта.

9.2.5. Патоморфологические данные

Патоморфологические изменения при отравлении уксусной эссенцией проявляются ожогом пищеварительного тракта различной глубины и протяженности, ожогом верхних дыхательных путей, развитием воспалительных изменений в легких в виде очаговых или сливных бронхопневмоний, редко — геморрагических бронхопневмоний. В печени отмечаются повреждения от видимых только в микроскоп некрозов центров отдельных долек до обширных инфарктов, сопровождающихся наличием тромбов в ветвях воротной вены, которые к концу 1-й недели и позднее завершается своеобразным очаговым «пигментным циррозом». Изменения почек соответствуют картине острого гемоглобинурийного нефроза.

Морфологическая картина почек при этом отражает транспорт гемоглобинового пигмента в условиях внутрисосудистого гемолиза. Этот процесс наблюдается в определенной последовательности: фильтрация жидких гомогенных пигментных масс, появление их в просвете извитых проксимальных канальцев и продвижение их вниз по нефрону, фиксация пигментных масс пролиферирующим эпителием в собирательных трубочках. В условиях раннего осмотического диуреза и ощелачивания плазмы накопления кровяного пигмента не наблюдается.

На аутопсии у умерших от острой почечной недостаточности в ранние сроки отмечаются расстройства кровообращения в виде ишемии коры, юкстамедуллярного полнокровия, парезов вен пограничной зоны и пирамидок, недостаточность функции лимфатической системы почек, разрывы дистальных канальцев (тубулорексис).

Изменения поджелудочной железы вплоть до панкреонекроза обнаруживаются при глубоких ожогах желудка и кишечника. При смертельных исходах в ранние сроки (в 44 %) отмечается желтушное прокрашивание склер, кожных покровов, аорты, мозговой оболочки, являющееся следствием гемолиза.

Основными причинами смерти больных являются: в 1—2-е сутки — интоксикация и шок (68 %), на 1—3-й неделе — поражение дыхательных путей (20,5 %), в том числе аспирационные и геморрагические пневмонии (16,5 %), вторичные кровотечения, острая печеночно-почечная недостаточность (6 %), некрозы поджелудочной железы.

9.2.6. Комплексное лечение

Лечение отравлений уксусной кислотой включает меры, направленные на быстрое удаление прижигающего вещества из желудочно-кишечного тракта, местное лечение химического ожога и коррекцию нарушений систем и органов, которые развиваются при ожоговой болезни.

Промывание желудка. На догоспитальном этапе и на

месте происшествия проводится промывание желудка с помощью толстого зонда, смазанного вазелиновым маслом, 8—10 л холодной воды. Перед промыванием подкожно вводят 1 мл 2 % раствора промедола, 2 мл 2 % раствора папаверина, 1 мл 0,1 % раствора атропина с целью уменьшения болевого синдрома и снятия спазма.

Промывание желудка наиболее эффективно, абсолютно безопасно и не имеет противопоказаний в первые 6 ч после приема эссенции, в дальнейшем эффективность значительно снижается в связи с завершением резорбции этого препарата, а по прошествии 12 ч промывание желудка нецелесообразно.

При выраженном ожоге и отеке слизистой оболочки глотки пищевода для проведения зонда может быть использована жесткая трубка-направитель (например, по бужу), которую предварительно вводят в зонд, а после его проведения в желудок извлекают. Наличие крови в промывных водах не является противопоказанием для дальнейшего промывания желудка.

При отравлении прижигающими жидкостями беззондовое промывание желудка с искусственным вызыванием рвоты является крайне опасным, поскольку повторное прохождение кислоты по пищеводу усиливает степень его ожога. Кроме того, при этом существует опасность аспирации прижигающей жидкости и развития ожога дыхательных путей.

Применение раствора гидрокарбоната натрия с целью нейтрализации уксусной эссенции недопустимо, так как вызывает острое расширение желудка образующимся углекислым газом и усиление кровотечения.

В качестве нейтрализующего средства можно использовать магния сульфат или алмагель внутрь с последующим промыванием желудка.

Лечение болевого синдрома. Лечение включает введение наркотических средств (морфин, промедол, омнопон) по 1 мл 3—4 раза в сутки, холинолитиков (1 мл 0,1 % раствора атропина, 2 мл 2 % раствора папаверина, 1 мл 0,2 % раствора платифиллина) подкожно 6—8 раз в сутки, глюкозо-новокаиновой смеси (500 мл 5 % раствора глюкозы и 50 мл 2 % раствора новокаина) 2—3 раза в сутки. Новокаин пролонгирует действие наркотических препаратов. Выраженное седативное действие оказывают внутривенное введение 1 мл 0,5 % раствора галоперидола в сочетании с наркотическими средствами (омнопон, промедол) или нейролептаналгезия — 0,1 мг фентанила и 5 мг дроперидола 2—3 раза в сутки внутривенно на растворе глюкозы. Показано применение внутрь алмагеля А (с анестезином). Обезболивание — обязательное мероприятие перед промыванием желудка и транспортировкой больных в стационар.

Лечение ожогов пищеварительного тракта. Лечение включает назначение антибиотиков (пенициллин по 1 000 000 ЕД 4—6 раз в сутки, левомицетин по 1—2 г/сут), кортикостероидных гормонов (120 мг преднизолона 2—3 раза в сутки), спазмолитиков (1 мл 0,1 % раствора атропина, 2 мл 2 % раствора папаверина, 1 мл 0,2 % раствора платифиллина) 4—6 раз в сутки.

Для местного лечения внутрь назначают микстуру (200 мл 10 % эмульсии подсолнечного масла, 2 г левомицетина, 2 г анестезина) через каждый час по 20 мл и алмагель. Длительность лечения определяется тяжестью ожога: при легком ожоге — 7 сут, средней тяжести — до 20 сут, при тяжелом — не менее 30 сут. Указанный курс лечения должен быть проведен в условиях стационара, в дальнейшем лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях: при легком ожоге — до 3 нед, при ожоге средней тяжести — до 1 мес, при тяжелом ожоге — до 2 мес.

Больные с тяжелыми ожогами, осложненными хроническим коррозивным эзофагитом и гастритом, нуждаются в длительной гормонотерапии (до 3 мес) для профилактики рубцовых сужений пищеварительного тракта. При наличии длительно не заживающих язв в комплекс лечения может быть включена гипербарическая оксигенация, которая способствует более быстрой эпителизации язвенной поверхности.

При наличии ограниченных рубцовых сужений пищевода основным методом консервативного лечения является бужирование, которое не всегда безопасно и просто выполнимо. Частота перфорации пищевода при бужировании рубцовых сужений достигает 25 % и до 30 % этих больных умирают от медиастинита или других инфекционных осложнений. В настоящее время большое признание приобрел метод бужирования ограниченных сужений пищевода полыми бужами по стальной струне с пружинным проводником. Согласно этой методике, через суженный участок пищевода в желудок проводят стальную струну с мягкой пружинкой на конце, благодаря которой струна может быть легко и без травмирования пищевода проведена через канал в его суженной части. После этого на нее насаживают полый буж и осуществляют бужирование пищевода. Клюв бужа не может повредить стенки пищевода или желудка, так как

этому препятствует стальная струна. При этой методике бужирования пищевода максимальный эффект (т. е. проведение бужей № 36—38) достигается за 1—2, редко за 3 сеанса бужирования. Поскольку форсированная дилатация рубцовых структур пищевода болезненна, первые 1—2 бужирования проводят под анестезией и в течение 3—10 сут назначают противовоспалительную терапию. В последующем проводят поддерживающее профилактическое бужирование от 3 до 10 раз с интервалми от 1 нед до 1 мес, в отдельных случаях — до 2—3 мес. Стойкий клинический эффект достигается у 77 % больных, и если он не наступил в течение 2 лет, больному показано оперативное лечение. При распространенных рубцовых сужениях пищевода и желудка показана хирургическая операция, направленная на восстановление пассажа пищи, вид и методика которой определяются в зависимости от индивидуальных особенностей больного. Операцию проводят не ранее 6—7 мес с момента отравления.

Лечение пищеводно-желудочных кровотечений. Раннее первичное кровотечение вследствие компенсаторной гиперкоагуляции быстро прекращается. Лечение ранних вторичных кровотечений ведется по двум направлениям: усиление гомеостаза в месте кровотечения и одновременное угнетение общей внутрисосудистой коагуляции с использованием гепарина. Наилучшим местным гемостатическим эффектом обладает локальная гипотермия пищевода и желудка. Она уменьшает кровоток по сосудам желудка (на 67 %), способствует агрегации формальных элементов, локально уменьшает фибринолитическую активность. Все это создает благоприятные условия для местного тромбообразования. Для локальной гипотермии используются аппарат АГЖ-2 и специальные зонды.

Локальную гипотермию желудка открытым методом можно проводить и при отсутствии специального аппарата. Простейшим вариантом может явиться длительное промывание желудка холодной водой через одноканальный зонд. При наличии двухканального зонда вход в канал малого диаметра при помощи резиновой трубки можно присоединить к резервуару с ледяной водой, установленному на возвышенном месте. Воду при помощи льда можно охладить до + 2°С. Из резервуара вода самотеком через канал малого диаметра зонда поступает в полость желудка, а через канал большого диаметра вытекает. Скорость циркуляции воды регулируется зажимом.

Введение гепарина показано только при условии локальной остановки кровотечения. Локальная гипотермия желудка неэффективна в случае развития у больного афибриногенемии. В этих случаях для остановки кровотечения можно прибегнуть к замораживанию слизистой оболочки желудка.

При поздних кровотечениях гепаринотерапия противопоказана. В этих случаях локальная гипотермия желудка менее эффективна. Кроме этого, проводится обычная гемостатическая терапия: голод, дробное переливание крови, плазмы, фибриногена, введение хлорида кальция и т. д.

Хирургические методы лечения при ранних кровотечениях противопоказаны вследствие тяжелых послеоперационных осложнений (перитонит, пневмония и др.). Однако они рекомендуются для применения в более позднем периоде заболевания (3—4 нед) при трудно купируемых поздних кровотечениях.

В последние годы разработаны новые методы лечения эрозий слизистой оболочки пищевода и желудка с помощью эндоскопии, применяется наложение специального синтетического клея или лазерная терапия.

Особенности лечения экзотоксического шока. Одним из ведущих компонентов является инфузионная терапия. В вену вводят коллоидные плазмозамещающие растворы: полиглюкин, реополиглюкин, а также гипертонический (10—15 %) раствор глюкозы с инсулином, которые способствуют повышению коллоидного осмотического внутрисосудистого давления и препятствуют выходу жидкости.

Объем инфузионной терапии определяется тяжестью расстройств гемодинамики и уровнем восстановления гемодинамических параметров, гематокрита. Больным с декомпенсированным шоком проводят быстрое струйное введение коллоидных растворов. Интенсивное введение жидкости продолжается до повышения гемодинамических показателей на 45—50 % по сравнению с исходным уровнем, затем переходят на капельное вливание растворов. Количество введенной жидкости составляет от 3 до 15 л в сутки. При восстановлении показателей центральной гемодинамики и повышенном общем периферическом сопротивлении сосудов больным назначают нейролептики (фентанил с дроперидолом) и новокаин, обладающий ганглиоблокирующим и адренолитическим эффектом. Выраженная гипотония ликвидируется введением глюкокортикоидов (преднизолон до 1,5 г/сут).

Особое внимание уделяется устранению метаболических нарушений. Для коррекции ацидоза применяют ощелачивание плазмы.

Лечение гемолиза. Вводят гипертонический (10—20 %) раствор глюкозы и 4 % гидрокарбоната натрия, количество которого при гемолизе рассчитывают по формуле: масса тела (кг) × ВЕ (ммоль/л). Для выведения свободного гемоглобина проводят форсированный диурез с использованием мочевины, маннитола (1—2 г на 1 кг массы тела) или лазикса (при гемолизе легкой степени 60—80 мг, средней тяжести — 100—120 мг, при тяжелом гемолизе — более 200 мг одномоментно). Форсированный диурез осуществляют только после устранения выраженных гемодинамических расстройств. При тяжелом гемолизе, как правило, имеющем место при выраженном экзотоксическом шоке, показано проведение трансумбиликальной инфузионной терапии.

Используются следующие лекарственные препараты: до 500 мл 4 % раствора гидрокарбоната натрия, который при ранних сроках введения нейтрализует водородные ионы в крови, препятствуя их проникновению в печень; 400—800 мл 5—10 % раствора глюкозы; 400—800 мл реополиглюкина; при склонности к снижению артериального давления — полиглюкин; гемодез, эуфиллин, кортикостероидные гормоны, гепарин, витамины группы В, кокарбоксилаза. Общее количество вводимой трансумбиликально жидкости колеблется от 1000 мл/сут при компенсированном экзотоксическом шоке до 2500—3000 мл/сут — при декомпенсированном шоке. Внутрипортальная инфузионная терапия продолжается от нескольких часов до 7—14 сут: при компенсированном экзотоксическом шоке — 10—12 ч, при декомпенсированном шоке — 1—2 сут, при гепатопатии средней тяжести — 3—5 сут, при тяжелой гепатопатии — 10—14 сут.

Лечение токсической коагулопатии. Лечение проводят с применением антикоагулянта прямого действия — гепарина. Гепарин целесообразно использовать еще до развития выраженного синдрома токсической коагулопатии (табл. 14).

При токсической коагулопатии I стадии (гиперкоагуляция) лечение гепарином осуществляют под контролем определения времени свертывания перед каждой инъекцией.

Таблица 14. Схема антикоагулянтной терапии токсической коагулопатии при отравлении уксусной эссенцией

Степень тяжести отравления	Доза гепарина, ЕД/сут	Способ введения и длительность лечения
Легкая	5000	Подкожно 1—2 сут
Средняя	5000—10 000	» 4—5 »
Тяжелая при содержании свободного Hb в плазме менее 10 г/л	10 000—40 000	» 4—6 »
Тяжелая с концентрацией свободного Hb в плазме свыше 10 г/л	20 000—80 000 30 000—40 000	Внутривенно 4—6 »

Продолжение

Во II (гипокоагуляция) и в III (фибринолиз) стадиях лечение осуществляют под контролем определения содержания фибриногена и подсчета числа тромбоцитов каждые 4 ч до момента, когда эти показатели начнут повышаться. В дальнейшем ежедневно в период всего лечения гепарином необходимо делать развернутую коагулограмму.

Профилактика и лечение нефропатии. Своевременное проведение мероприятий, направленных на коррекцию гемодинамических расстройств, прекращение гемолиза и выведение гемоглобиновых шлаков, устранение ацидоза и лечение токсической коагулопатии, является основой предупреждения тяжелого поражения почек.

При развитии олигурии для стимуляции диуреза вводят 10—20 мл 2,4 % раствора эуфиллина внутривенно и 5 мл 2 % раствора папаверина внутримышечно, а также диуретики — 10—20 % раствор маннитола из расчета 1 г на 1 кг массы тела или до 250 мг лазикса внутривенно. Применение указанных препаратов дает положительный эффект в самом раннем периоде ОПН (1—2-е сутки), в дальнейшем прогрессирование процесса в почках, нарастание азотемии вынуждают прибегать к экстракорпоральным методам диализа и симптоматической терапии, общепринятой для подобных осложнений.

Лечение нарушений дыхания. При химическом ожоге верхних дыхательных путей, проявляющемся синдромом «механической асфиксии», показана трахеостомия. После трахеостомии проводят активную аспирацию секрета из трахеи и крупных бронхов стерильными катетерами Тимана, промывание дыхательных путей 1 % раствором гидрокарбоната натрия с антибиотиками.

Для лечения пневмоний используют капельное введение 10 000 000—20 000 000 ЕД пенициллина в сутки с добавлением 10 000—15 000 ЕД гепарина. Необходимо проводить комбинацию различных антибиотиков, применять

ультрафиолетовое облучение крови (6—8 сеансов через сутки).

Диетотерапия. Одним из важнейших моментов в комплексном лечении больных является диетическое питание. Диетотерапия проводится с учетом степени химического ожога желудка и стадии воспалительного процесса. Нежелательные последствия могут быть как при слишком раннем расширении рациона питания, так и при слишком длительном его ограничении.

При легком ожоге в 1-ю неделю назначают диету № 1а по Певзнеру, в дальнейшем в течение 2 нед — диету № 1. При ожоге желудка средней тяжести первые 2 нед назначают диету № 1а, в 3-ю неделю — 1б, после выписки (на 15—20-е сутки) диету № 1 на 2—3 нед. При тяжелом ожоге в первые дни обычно глотание нарушено, в связи с чем больные должны получать парентеральное или энтеральное зондовое питание.

Как только восстанавливается глотание, больным на протяжении 5—7 сут назначают индивидуальную диету: молоко, яйца всмятку, кисель, желе, мороженое, затем их переводят на диету № 1а на 2—3 нед, потом на диету № 1б на 1—2 нед. Впоследствии диета № 1 назначается на длительный срок в зависимости от течения хронического гастрита. Так как диеты № 1а, 1б, 1 не могут обеспечить повышенную потребность этих больных в белках, во всех случаях рацион восполняется полноценными белками (яйца всмятку, творог, блюда из отварного мяса). Кроме диетотерапии, для лечения коррозивного гастрита применяют витамин А.

9.3. ОТРАВЛЕНИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ

9.3.1. Общие токсикологические сведения

Наиболее часто встречаются отравления хлороводородной HCl и серной кислотами. Эти кислоты употребляются во многих отраслях промышленности. Раствор хлорида цинка в хлороводородной кислоте используется для пайки («паяльная кислота»). В быту она применяется для снятия накипи с посуды. Для медицинских целей употребляют разведенную хлороводородную кислоту, 6 % раствор ее используют для лечения чесотки по методу Демьяновича. Концентрированная серная кислота («купоросное масло») используется для изготовления аккумуляторов («аккумуляторная жидкость»).

Хлороводородная кислота — бесцветный раствор хлористого водорода в воде, смешивается с водой в любых соотношениях. Относится к сильным кислотам, имеет высокую степень диссоциации (для 0,1 моль/л раствора — 0,914).

Серная кислота H_2SO_4 — маслянистая, в чистом виде прозрачная и бесцветная жидкость. Температура кипения 330 °С. С водой смешивается в любых соотношениях, выделяя большое количество тепла. Относится к сильным кислотам.

Неорганические кислоты быстро диссоциируют с образованием анионов кислотных остатков. Токсичность зависит от концентрации кислоты.

Отравления неорганическими кислотами составляют около 7 % отравлений всеми прижигающими жидкостями. Летальность при данной патологии достигает 30—40 %. Летальная доза равна 40—50 мл.

9.3.2. Патогенез острых отравлений минеральными кислотами

Ожоговая болезнь при отравлении минеральными кислотами обусловлена преимущественно прямым деструктивным действием этих веществ. Повреждение живых тканей определяется способностью кислот отнимать воду от тканей, в результате чего происходит местное обезвоживание и нарушение гидратационного равновесия в живых клетках, белковая структура которых резко изменяется, и они теряют свою жизнеспособность. Способность отнимать воду от тканей у разных кислот различна и зависит от наличия свободных водородных ионов в молекуле: чем их больше, тем выраженнее прижигающее и разрушающее действие кислоты. Кислоты воздействуют на поверхностный слой эпителиальных клеток пищевода и желудка, которые, теряя воду, подвергаются коагуляционному некрозу, образуя сплошную корочку, предохраняющую от проникновения кислоты в подлежащие ткани. Кроме того, слизь пищевода, обладая щелочной реакцией, частично нейтрализует кислоту. В отсутствие рефлекторного спазма пищевода кислота быстро проходит в желудок, не вызывая в большинстве случаев глубоких изменений стенки пищевода.

При отравлениях кислотами чаще бывают изолированные ожоги желудка без выраженного ожога пищевода, реже — комбинированные ожоги пищевода и желудка и совсем редко — изолированные ожоги пищевода без повреждения желудка. В наибольшей мере страдает антральный отдел

желудка; в тяжелых случаях ожог распространяется и на кишечник. Некроз может захватывать подслизистый, мышечный слои стенки желудка и кишечника. Резорбтивное действие кислот, его длительность и интенсивность зависят от концентрации кислоты. При приеме концентрированной кислоты отмечается короткий период резорбции — от 30 мин до 2 ч. Отравления менее концентрированными растворами кислот характеризуются увеличением фазы резорбции до 6 ч. Отравления минеральными кислотами вызывают более выраженные изменения КОС крови, чем отравления уксусной эссенцией, что определяется более глубокими деструктивными изменениями тканей.

Гемолиз эритроцитов может наблюдаться только при действии неконцентрированных кислот, однако по своей интенсивности он никогда не достигает того уровня, который наблюдается при приеме уксусной эссенции. Повреждения печени и почек при данной патологии обусловлены развитием экзотоксического шока и ацидоза.

9.3.3. Клиническая картина и лечение

В клинической картине отравлений ведущим синдромом является ожог пищеварительного тракта. Коррозивное действие минеральных кислот выражено сильнее, чем прижигающее действие уксусной эссенции. У подавляющего большинства больных выявляется ожог средней степени тяжести (40 %) или тяжелой степени (52 %).

При глубоких ожогах в 1—2 % случаев развиваются острая перфорация стенки желудка и явления перитонита.

Значительно больше, чем при отравлении уксусной эссенцией, выражено снижение пепсино- и кислотообразующей функции желудка. Чаще (в 38 % случаев) ожоги пищеварительного тракта завершаются рубцовой деформацией с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка.

Экзотоксический шок сопровождает распространенные ожоги пищеварительного тракта и имеет те же особенности, что и при отравлении уксусной эссенцией. Сроки и причины смерти больных в основном те же, что и при отравлении уксусной эссенцией. Патоморфологические особенности заключаются в более выраженных деструктивных изменениях стенки пищеварительного тракта, отсутствии проявлений гемоглобинурийного нефроза и пигментного цирроза в печени.

Лечение больных с отравлениями минеральными кислотами основано на тех же принципах, что и при отравлении уксусной эссенцией.

9.4. ОТРАВЛЕНИЯ ЩЕЛОЧАМИ

9.4.1. Общие токсикологические сведения

Наиболее часто отравления вызываются приемом нашатырного спирта, в редких случаях — каустической соды.

Нашатырный спирт используется в медицине для возбуждения дыхания и выведения больных из обморочного состояния, в хирургической практике — для мытья рук по методу С. И. Спасокукоцкого как асептическое средство.

Технический раствор аммиака применяется в различных отраслях промышленности. Каустическая сода используется в производстве искусственного волокна, в мыловаренном производстве, бумажной промышленности, в быту — для мытья полов, посуды.

Нашатырный спирт NH_4OH — 10 % водный раствор аммиака NH_2, технический раствор аммиака содержит 28—29 % NH_3. Смешивается с водой в любых соотношениях, обладает резким запахом. Водные растворы легко отдают аммиак, pH 1 % водного раствора 11,7.

Каустическая сода (едкий натр, NaOH) — твердое белое вещество. Растворимость в воде — 42 % при 0°С, pH 1 % раствора равен 13.

Основной путь поступления щелочей в организм — пероральный. При авариях в аппаратуре, трубопроводах возможно ингаляционное воздействие аммиака. Щелочи легко диссоциируют с образованием гидроксид-ионов.

Отравления каустической содой составляют наиболее печальные страницы в истории отравлений. В конце прошлого столетия в России, когда каустическая сода широко применялась в быту как гигиеническое средство, у 50 % больных с данной патологией наблюдались летальные исходы, у половины оставшихся в живых — стриктуры пищевода, в результате которой сотни больных, в том числе и дети, становились тяжелыми инвалидами.

В настоящее время эта патология, занимавшая еще в довоенные годы ведущее место среди острых отравлений, очень мало распространена в связи с прекращением использования каустической соды в быту.

Отравления нашатырным спиртом составляют около 15—20 % всех отравлений прижигающими жидкостями. Частой

причиной приема этого препарата является употребление с целью отрезвления при алкогольном опьянении. Летальность при данной патологии — около 5 %, летальная доза 10 % нашатырного спирта — 50—100 мл.

9.4.2. Патогенез острых отравлений щелочами

Механизм токсического действия щелочей на живые ткани иной, чем у кислот. Щелочи растворяют слизь и белковую субстанцию клеток, омыляют жиры, образуя щелочные альбуминаты, разрыхляют и размягчают ткани, делая их более доступными для дальнейшего проникновения яда в глубоко лежащие слои. Разрушающее действие щелочей на белки происходит благодаря образованию гидроксид-ионов, вступающих в химическое соединение с элементами живой ткани.

Щелочи оставляют более глубокие ожоги в пищеводе, в то время как желудок страдает в меньшей степени, чем при отравлении кислотами в связи с нейтрализующим действием желудочного сока. Резорбтивная фаза при отравлении щелочами продолжается от 30 мин до 2 ч, период интенсивной резорбции составляет 15 мин.

9.4.3. Клиника и лечение

В клинической картине отравления ведущим синдромом является ожог пищеварительного тракта. При осмотре отмечается отек слизистого и подслизистого слоев, участка десквамации слизистой оболочки, отсутствие резкой границы с неповрежденными тканями. При глубоких ожогах возможно развитие острой перфорации пищевода с последующим развитием периэзофагита, медиастинита, плеврита.

Тяжелые ожоги пищевода обычно завершаются развитием стриктур с преимущественной локализацией в грудном отделе и нижней трети пищевода. Рубцовая облитерация пищевода развивается в течение 1—2 лет после ожога. При патоморфологическом исследовании отличительной чертой является характер ожога: слизистая оболочка набухшая, рыхлая, студневидная, со стекловидным оттенком, легко рвется, отсутствует резкая граница с неповрежденными тканями.

Комплекс лечебных мероприятий тот же, что и при отравлении минеральными кислотами. Коррекция метаболического ацидоза осуществляется значительно легче — инфузией растворов (глюкозоновокаиновой смеси и др.) в количествах, обеспечивающих умеренную гемодилюцию.

При тяжелых отравлениях в состав инфузионных средств включается раствор гидрокарбоната натрия в количестве, рассчитанном по общепринятой формуле Аструпа[1].

9.5. ОТРАВЛЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЯМИ

Эти отравления наиболее часто вызываются приемом перекиси водорода, которая применяется для отбеливания различных тканей, в крашении и печатании, в реактивной технике, в медицине.

Перекись водорода H_2O_2 — прозрачная бесцветная жидкость без запаха или со слабым запахом, слабокислой реакцией. При взаимодействии со щелочами и органическими веществами выделяет кислород. Смешивается с водой в любых соотношениях. Выпускается в виде концентрированного раствора H_2O_2 (пергидроль), содержащего 27,5—31 % H_2O_2; разведенного раствора H_2O_2 (3 % H_2O_2); гидроперита — таблеток, содержащих соединение H_2O_2 с мочевиной (1 таблетка соответствует 15 мл 3 % раствора H_2O_2).

Основной путь поступления в организм — пероральный. При контакте с живыми тканями разлагается с выделением кислорода. Является сильным окислителем. Наиболее токсическими свойствами обладает пергидроль.

Отравления перекисью водорода составляют около 5 % всех отравлений прижигающими жидкостями. Летальная доза пергидроля 50—100 мл.

Перекись водорода вызывает выраженные деструктивные изменения стенки пищеварительного тракта, которые по характеру приближаются к действию щелочей. Глубокие повреждения слизистого, подслизистого, иногда мышечного слоев с нарушением целости сосудистой стенки создают условия для проникновения газообразного кислорода в сосудистое русло с последующим развитием газовой эмболии сосудов мозга, сердца.

При отравлении перекисью водорода развивается ожоговая болезнь со свойственными ей основными патологическими синдромами.

Тяжелым осложнением данной патологии является газовая эмболия сосудов мозга. У больных отмечается нарушение сознания, возможно появление очаговой неврологической симптоматики, нарушения дыхания по центральному

---

[1] Формула Аструпа:

$$V = \frac{\text{Масса тела (кг)} \times \text{BE (ммоль/л)}}{2}$$

типу, что может представлять определенные диагностические трудности.

Лечение отравлений перекисью водорода имеет те же особенности, что и при отравлении щелочами. При развитии газовой эмболии мозга показана гипербарическая оксигенация.

Глава 10

ОТРАВЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА

10.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

Отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка известны с древних времен. Упоминание об отравлениях «живым серебром» (т. е. сулемой) встречается в IV в. В середине века сулема и мышьяк были наиболее распространенными неорганическими ядами, которые использовались с криминальной целью в политической борьбе и в быту. В эпоху Возрождения в Италии многочисленные убийства, совершенные по указанию папы Александра VI и его сына Цезаря Борджиа, были произведены с помощью мышьяка (одно время мышьяк так и называли — «яд Борджиа»). Мышьяк — целая эпоха в истории злонамеренного применения ядов. Некоторые историки считают, что среди жертв отравлений мышьяком были Наполеон, известный французский математик Кондерс, английский поэт Честертон и др.

Отравления соединениями тяжелых металлов часто встречались в нашей стране: в 1924—1925 гг. было зарегистрировано 963 смертельных исхода от отравлений сулемой. В Казахстане в 1937—1951 гг. сообщалось о 312 отравлениях соединениями мышьяка, в том числе о 62 со смертельным исходом. Отравления соединениями меди преобладают в районах садоводства и виноделия, где для борьбы с вредителями используется медный купорос. В Молдавии в 1951—1953 гг. это вещество послужило причиной смерти 2 % больных с острыми отравлениями.

В последние годы наиболее распространены отравления ртутью, входящей в состав серой ртутной мази, применяемой для лечения педикулеза. Нередки случаи массовых отравлений, например гранозаном, после употребления семян подсолнечника, обработанного этим средством.

Летальность при отравлениях соединениями тяжелых металлов и мышьяка, ранее достигавшая 65—84 %, при современных методах лечения составляет 15—19 %.

10.2. ОБЩИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

В группу тяжелых металлов входит более 40 элементов с высоким атомным весом и удельным весом более 6,0 (ртуть, медь, кадмий, золото, железо, свинец, мышьяк и др.).

Органические и неорганические соединения тяжелых металлов и мышьяка используются во многих отраслях промышленности в качестве сырья или побочных продуктов, применяются в сельском хозяйстве как гербициды и инсектициды (гранозан и др.). Мышьяк и некоторые тяжелые металлы (медь, ртуть, висмут) входят в состав различных лекарственных форм; растворы сулемы, оксицианистой ртути и диоцида используются в качестве антисептиков.

Соединения тяжелых металлов и мышьяка могут поступать в организм пероральным, ингаляционным путем, а также через кожу и слизистые оболочки, при парентеральном введении.

При пероральном отравлении эти соединения всасываются в ионизированном виде, чему способствуют наличие хлоридов в желудочном соке и щелочная реакция кишечного сока. Основной участок всасывания — двенадцатиперстная кишка и начальный отдел тощей кишки.

В крови тяжелые металлы циркулируют в виде ионов в комплексе с аминокислотами, жирными кислотами. Ведущую роль в транспорте тяжелых металлов играют белки, образующие с ними прочную связь.

Тяжелые металлы и мышьяк распределяются и депонируются в течение нескольких месяцев практически во всех органах. Эти вещества накапливаются в высоких концентрациях и длительно депоиируются в почках и печени, что объясняется высоким содержанием в почечной и печеночной ткани особого белка — металлобионина, богатого тиоловыми группами.

Выделение тяжелых металлов и мышьяка происходит через почки, печень (с желчью), слизистую оболочку желудка и кишечника (с калом), потовыми и слюнными железами, что сопровождается, как правило, поражением выделительных аппаратов этих органов.

Существует тесная связь между токсичностью металла и его физико-химическими свойствами. Возрастание токсичности происходит с увеличением атомного веса металла, зависит от способности и диссоциации их комплексов с белками, от растворимости соединений в воде и липидах. Более медленная ионизация окислов делает их менее токсичными, чем соли тех же металлов.

Смертельная доза растворимых соединений ртути — 0,5 г, каломели — 1—2 г, медного купороса — 10 г, ацетата свинца — 50 г, свинцовых белил — 20 г, бихромата калия — 3—8 г, мышьяка — 0,1—0,2 г. ПДК мышьяковистого водорода в воздухе — 0,3 мг/м^3.

10.3. ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Механизм токсического действия соединений тяжелых металлов и мышьяка складывается из местного и резорбтивного действия. Местное действие проявляется в деструкции ткани и зависит от способности этих соединений к диссоциации. При этом в результате уплотнения и денатурации белка образуется некроз тканей со струпом. Наличие в составе молекулы соединений кислотного остатка сильной кислоты (хлороводородной, азотной) приводит к более выраженному деструктивному действию, чем действие соединений, которые имеют в своем составе кислотный остаток слабой кислоты (уксусной, цианистой).

В основе резорбтивного действия лежит блокирование функционально активных групп белков-ферментов и структурных белков. Наибольшее значение имеет блокирование сульфгидрильных (тиоловых) групп (SH), обеспечивающих биологическую активность более 50 % белков-ферментов; блокируются также аминные, карбоксильные и другие группы. В результате потери протеидами многих физико-химических и биологических свойств нарушается белковый, углеводный и жировой обмены. Разрушается структура клеточных оболочек, что приводит к выходу из клетки калия и проникновению в нее натрия и воды. Основными сферами избирательной токсичности соединения тяжелых металлов и мышьяка являются специфический эпителий почек, печени и кишечника, эритроциты и нервные клетки, где наблюдается повышенная концентрация этих веществ, поэтому нефропатия, токсическая дистрофия печени, выраженная неврологическая симптоматика и гемолиз часто превалируют в клинической картине этих отравлений.

10.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОТРАВЛЕНИЙ

Желудочно-кишечные поражения наблюдаются у 97,3 % больных и обусловлены как прижигающим действием соединений тяжелых металлов и мышьяка, так и выделением их слизистыми оболочками рта и толстой кишки (выделительный стоматит и колит).

Субъективно желудочно-кишечные поражения проявляются металлическим вкусом во рту, тошнотой, болями при глотании, по ходу пищевода, болями в животе, локализующимися в эпигастральной области или носящими разлитой характер.

Объективно наблюдаются рвота, гиперемия зева и задней стенки глотки, боль при пальпации шейного отдела пищевода, эпигастральной области, по ходу кишечника, чаще — в нисходящем отделе толстой кишки или разлитая болезненность при пальпации живота. В тяжелых случаях появляется повторный жидкий стул, у 22 % больных в первые часы возникает пищеводно-желудочное и кишечное кровотечение.

Выделительный стоматит, наиболее характерный для отравлений соединениями ртути и свинца, характеризуется темной сульфидной каймой на деснах, болями в полости рта, в горле при глотании, гиперемией, кровоточивостью, изъязвлением десен, расшатыванием зубов, слюнотечением, увеличением и болезненностью подчелюстных лимфатических узлов при пальпации. Выделительный колит варьирует от катарального до язвенно-некротического, который иногда сопровождается повторными профузными кишечными кровотечениями.

Ожог слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта наиболее часто отмечается при отравлениях соединениями ртути и меди и сопровождается тошнотой и рвотой. При отравлениях медью рвотные массы могут иметь голубой или голубовато-зеленый цвет, при отравлениях мышьяком — зеленый. Постоянно возникают разлитые боли в животе, причем при отравлениях соединениями свинца они могут носить характер длительной кишечной колики. Резко выраженные симптомы гастроэнтерита, носящие холероподобный характер, появляются вследствие выраженного токсического действия мышьяка, приводящего к парезу капилляров кишечника, повышению проницаемости их стенок и транссудации большого количества жидкости в просвет кишечника (так называемая гастроинтестинальная форма этих отравлений). Экзотоксический шок наблюдается у 25,7 % больных и чаще встречается при отравлениях соединениями меди, хрома и мышьяка, сопровождающихся обширным ожогом пищеварительного тракта.

Токсическая энцефалопатия (у 5,7 % больных) наиболее характерна для отравлений соединениями мышьяка и свинца и проявляется эйфорией, психомоторным возбуждением или сопором, спутанностью сознания (оглушение) и комой. Вегетативные нарушения характеризуются повышением, а затем снижением артериального давления крови, одышкой, гиперемией или цианозом лица, бледностью кожных покровов. Отмечаются снижение остроты зрения и временная диплопия, а также болезненные тонические судороги вер-

хних и нижних конечностей или эпилептиформные судороги.

Прием больших доз мышьяка (1—2 г и более) может привести к чрезвычайно выраженным проявлениям энцефалопатии (сопор, кома, генерализованные судороги, паралич дыхания, коллапс), что составляет нервно-паралитическую форму этих отравлений.

Токсическая нефропатия развивается у 67,6 % больных. При ее легкой степени наблюдаются умеренные нарушения состава мочевого осадка в течение 5—7 сут, при средней — снижение диуреза в течение 2—3 сут, умеренные нарушения азотовыделительной функции почек и фильтрации до 27—60 мл/мин, а резорбции — до 92—97 %. В наиболее тяжелых случаях развивается нефропатия тяжелой степени — ОПН.

Токсическая дистрофия печени различной степени наблюдается в 51,4 % случаев и обычно развивается на 1—3-и сутки всегда в сочетании с нефропатией.

Токсическое поражение крови сопровождается гемолизом и анемией. Гемолиз наиболее характерен для отравлений мышьяковистым водородом и соединениями меди, отличается большой длительностью (до 6 сут) и высокими цифрами свободного гемоглобина в плазме крови (до 20 г/л).

Морфологические изменения крови встречаются в 85,8 % случаев и характеризуются лейкоцитозом, нейтрофилезом с палочкоядерным сдвигом, лимфо- и моноцитопенией, увеличением СОЭ. В тяжелых случаях появляются юные клетки, миелоциты, анизо- и пойкилоцитоз, нормобластоз с повышением температуры тела до 39—40 °С.

Анемия наблюдается у 41,5 % больных и носит нормо- и гипохромный характер. Ее причинами являются токсическое действие соединений тяжелых металлов и мышьяка на костный мозг и развитие гемолиза.

10.5 ОСОБЕННОСТИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Ингаляционные отравления парами ртути и органическими соединениями тяжелых металлов и мышьяка вызывают следующие психоневрологические симптомы: возбудимость, бессонницу, раздражительность, диплопию, затруднение глотания, нарушение тазовых функций — при отравлении гранозаном, депрессию или делирий, дезориентацию, ваготонию — при отравлении тетраэтилсвинцом, ртутный тремор и ртутный эритизм — при ингаляционных отравлениях парами ртути.

Ингаляция паров соединений цинка и меди вызывает «литейную лихорадку»: слабость, озноб, сухой кашель, высокую температуру тела до 39—40 °С, головную боль, бред, аллергическую сыпь на коже и зуд.

Для чрескожного отравления серой ртутной мазью характерно развитие токсического дерматита (мелкоточечная папулезно-петехиальная, часто сливная зудящая сыпь в местах втираний, расчесы, фолликулит, повышение температуры до 40 °С).

10.6 КЛАССИФИКАЦИЯ ОТРАВЛЕНИЙ

Отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка имеют три степени тяжести: легкую, среднетяжелую и тяжелую.

Клиническая картина *легких отравлений*, как правило, представлена диспепсическими расстройствами, стихающими в ближайшие часы, ожогом слизистых оболочек рта и глотки, умеренно выраженным выделительным стоматитом (только при отравлении серой ртутной мазью). Характерна нефропатия легкой степени.

При *среднетяжелых отравлениях* желудочно-кишечные нарушения более выражены, могут сопровождаться пищеводно-желудочными кровотечениями и продолжаться до суток. Постоянно наблюдается выделительный стоматит. Характерно развитие токсической дистрофии печени и нефропатии средней тяжести. Лечение больных занимает 10—18 сут.

При *тяжелых отравлениях* желудочно-кишечные расстройства могут длиться несколько суток и послужить причиной гибели больных от желудочно-кишечного кровотечения. Развивается выраженный выделительный стоматит и колит. Экзотоксический шок протекает с признаками декомпенсации, что может стать причиной смерти в 1—2-е сутки. Гемолиз отличается высоким содержанием свободного гемоглобина в плазме крови (до 11—60 г/л) и стойкостью (до 2—6 сут). Содержание гемоглобина может снизиться. Характерно развитие выраженной острой печеночно-почечной недостаточности. Срок лечения больных достигает 20—40 сут и более.

Учитывая особую длительность токсикогенной фазы при данных отравлениях (до 2 нед и более), выделяют ее ранний и поздний периоды. Ранний период токсикогенной фазы ограничивается 2—3 сут наивысшей концентрации этих соединений в крови с развитием токсической дистрофии

печени и нефропатии. Появление печеночно-почечной недостаточности говорит о наступлении позднего периода токсикогенной фазы.

10.7 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ

Дифференциальная диагностика отравлений должна осуществляться с острыми желудочно-кишечными заболеваниями, острыми заболеваниями почек нетоксической этиологии (при отравлении ртутной мазью), острым нарушением мозгового кровообращения («молниеносная» или иейропаралитическая форма прн отравлении мышьяком).

Лабораторная диагностика: а) определение свободного гемоглобина в крови методом фотоэлектроколориметрии; б) количественное определение ртути в крови и моче колориметрическим методом; в) количественное определение меди.

Токсическая концентрация ртути в крови более 10 мкг/л, в моче — более 100 мкг/л, концентрация меди в крови — более 1600 мкг/л, мышьяка в моче — более 250 мкг/л.

10.8 ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТРАВЛЕНИЙ

Патоморфологические изменения в почках в типичных случаях характеризуются некрозом и дегенерацией почечного эпителия, распадом митохондрий, развитием очагов кальцификации и интерстициальной воспалительной реакции. Микроскопически почки большие, белые («сулемовая почка»). При развитии гемолиза наблюдается картина острого гемоглобинурийного нефроза. В печени определяются диффузные центролобулярные некрозы, билиарный стаз, при гемолизе — «пигментный гепатоз» с последующим очаговым некрозом.

10.9 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

10.9.1 Методы детоксикации организма

1. Промывание желудка с введением 50—100 мл 5 % раствора унитиола через зонд в начале и в конце промывания применяется для связывания невсосавшегося яда. Желудок иеобходимо промывать 2—3 раза в сутки.

Для очищения желудочно-кишечного тракта внутрь вводят слабительные (касторовое или вазелиновое масло), назначают сифонные клизмы с унитиолом.

2. Форсированный диурез и ощелачивание плазмы при легких отравлениях являются эффективным способом детоксикации. При отравлениях средней и тяжелой степени этот метод дополняет методы искусственной детоксикации.

Форсированный диурез проводится на фоне внутривенного введения 200—300 мл 5 % раствора унитиола.

3. Для применения активных методов искусственной детоксикации выделяются следующие показания:

типичная клиническая картина отравления, подтвержденная анамнестическими данными о приеме токсической дозы препаратов. При отсутствии типичной клинической картины дополнительными критериями служат:

а) содержание токсичного вещества в крови или моче в токсической концентрации;

б) прием токсичного вещества в дозе, во много раз превышающей смертельную. Данная ситуация служит показанием к использованию активных методов до получения лабораторных данных.

Высокая эффективность **гемодиализа** в наибольшей степени проявляется при его использовании в ранний период токсикогенной фазы отравления — до 1—3 сут с момента приема яда (ранний гемодиализ). Гемодиализ в эти сроки способствует купированию ранних симптомов интоксикации, предупреждению выделительного стоматита и колита, выраженного поражения крови, почек и печени, а также значительно снижает летальность и сроки лечения больных.

При тяжелых отравлениях наиболее эффективен гемодиализ, начатый не позднее 12 ч после приема яда, продолжительностью 8—9 ч. Эффективность гемодиализа связана с интенсивным очищением крови от токсичного вещества (средний клиренс ртути 64,8 мл/мин, меди — 28,5 мл/мин), выраженным снижением его концентрации в крови после операции (на 70—80 %), обнаружением токсичного вещества в диализирующей жидкости.

Однократного использования гемодиализа часто бывает недостаточно. При сохранении клинической картины отравления и наличии токсичного вещества в крови в высоких концентрациях требуется проведение повторных операций. Такие случаи наиболее характерны при отравлениях соединениями ртути и мышьяка. Повторные операции гемодиализа должны быть такими же длительными, как и однократные, так как при их проведении происходит постепенное извлечение токсичного вещества, депонировавшегося в органах.

Обязательным условием успешного гемодиализа является внутривенное капельное введение 5 % раствора унитиола в течение всей операции — 30—40 мл/ч при тяжелых отравлениях и 20—30 мл/ч при среднетяжелых. Четверть

общего количества унитиола вливается перед операцией, создавая «антидотную нагрузку» для обеспечения комплексообразования к началу гемодиализа.

При отравлениях солями железа, свинца и хрома, с учетом высокой константы комплексообразования, во время гемодиализа вводится также ЭДТА по 1—2 мл 10 % раствора на 1 кг массы тела больного внутривенно капельно.

Перитонеальный диализ менее эффективен, чем гемодиализ. Основным показанием к его применению является длительная циркуляция яда в крови в токсических концентрациях. У части тяжелобольных в таких случаях даже повторные операции гемодиализа оказываются недостаточными и поэтому должны сочетаться с перитонеальным диализом. Перитонеальный диализ рекомендуется также при наличии противопоказаний к гемодиализу.

Добавлением 25—50 мл 4 % раствора гидрокарбоната натрия pH диализирующей жидкости под лабораторным контролем доводится до 7,1—7,2. Это обеспечивает лучший диализ токсичного вещества (ртути и меди). Для повышения эффективности операции в каждую смену диализирующей жидкости добавляют также по 1 мл 5 % раствора унитиола.

Необходимым условием является при этом и внутривенное введение 200—300 мл 5 % раствора унитиола за каждый сеанс (6—15 смен). Средний клиренс ртути составляет 6 мл/мин, а меди — 8,2 мл/мин.

Повышение диализа токсичного вещества при добавлении унитиола в диализирующую жидкость и его внутривенном введении способствует образованию комплексов металл — унитиол, которые обладают меньшими размерами, чем комплекс металл — белок и поэтому лучше диализируются. Снижение pH диализирующей жидкости уменьшает устойчивость комплекса металл — белок и способствует лучшему диализу металла в виде молекул меньшего размера.

10.9.2. Специфическая антидотная терапия

Способность тяжелых металлов и мышьяка депонироваться в печени и высокая эффективность трансумбиликального введения лекарственных препаратов создают предпосылку для профилактики и лечения токсической дистрофии печени и нефропатии с помощью введения антидота (унитиола) в пупочную вену.

Данный способ лечения показан в течение всего раннего периода токсикогенной фазы тяжелых и среднетяжелых отравлений в сочетании с другими активными методами детоксикации.

Унитиол вводят капельно по 60—100 капель в минуту в виде 5 % раствора по 50—150 мл в сутки, дробно на 400—800 мл 10 % раствора глюкозы. Детоксикация по данной схеме проводится в течение 4—6 сут.

Трансумбиликальную антидотную терапию сочетают с введением в пупочную вену витаминов, липотропных препаратов. Такое лечение предупреждает или значительно облегчает проявления токсической дистрофии печени и нефропатии, а его начало при наличии поражений печени и почек способствует обратному развитию их клинических признаков в течение указанного выше срока.

В комплексном лечении чрезвычайно важны и другие средства специфической терапии. При отравлениях мышьяковистым водородом вводят мекаптид (по 1—2 мл 40 % раствора внутримышечно до 6—8 мл/сут). При отравлениях препаратами железа, свинца и хрома также назначают 10 % раствор тетации-кальция (ЭДТА) по 1—2 мл/кг в 100 мл 5 % раствора глюкозы внутривенно 2—3 раза в сутки.

10.9.3 Симптоматическая терапия

1. Профилактика и лечение экзотоксического шока проводятся по общепринятым принципам (введение наркотических анальгетиков, спазмолитиков, кортикостероидных гормонов, массивная инфузионная терапия).
2. Лечение гемолиза состоит в ощелачивании плазмы, форсированном диурезе. При длительно сохраняющемся и рецидивирующем гемолизе (мышьяковистый водород) показана операция замещения крови.
3. Лечение ожогов пищеварительного тракта (см. главу 9).
4. Лечение токсической нефропатии.
5. Лечение токсической дистрофии печени.

10.10 ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ОТРАВЛЕНИЙ

Наиболее распространены хронические отравления ртутью (меркуриализм).

Первые клинические признаки: повышенная утомляемость, слабость, эмоциональная лабильность, головные боли (ртутная астения). Одновременно появляется дрожание рук, ног (ртутный тремор), изменяется состояние психической активности в сторону повышенной возбудимости (ртутный эретизм).

Появление ртутного тремора с нарушениями чувствительности в конечностях свидетельствует об органическом поражении ЦНС токсической этиологии. При этом часто присоединяются вегетативные нарушения: гиперсаливация, потливость, тахикардия, дизурические расстройства и т. д. Возможно развитие полиневритов.

Особые диагностические трудности представляет диагностика микромеркуриализма — легкой формы хронической интоксикации, которая часто происходит под видом заболеваний дыхательных путей или нервной системы (хронический бронхит, неврастения и т. д.). Диагностическим критерием обычно служат мелкий и частый тремор рук, век, языка, гиперсаливация, гингивит. Понижено содержание гемоглобина, лейкоцитов. Изменяется содержание (увеличение или уменьшение) SH-групп крови и плазмы.

При развитии хронической интоксикации необходимо устранение контакта со ртутью на несколько недель и лечение в амбулаторных условиях.

При рецидиве интоксикации показано полное прекращение работы со ртутью.

Возможно развитие хронических отравлений другими соединениями тяжелых металлов и мышьяка, которые протекают однотипно с преимущественным поражением нервной системы, крови и сосудов, желудочно-кишечного тракта.

10.11. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯМИ ТАЛЛИЯ

Общие токсикологические сведения. Соединения таллия часто используются в производстве: хлорид и карбонат таллия — для изготовления оптических приборов, сульфат — в производстве средств для удаления волос, в составе отравы для грызунов (целиопаст), малонат-формиат таллия — при минералогических анализах (жидкость Клеричи).

После приема внутрь соединения таллия быстро всасываются и переходят из крови в тканевые клетки. Реабсорбируются в почечных канальцах, длительно депонируются в тканях и медленно выводятся из организма через желудочно-кишечный тракт, с мочой, желчью и слюной.

Соединения таллия характеризуются преимущественно нейротоксическим и нефротоксическим действием, обусловленным поражением ряда ферментных систем организма. Особенностью является вызываемое ими нарушение образования кератина в волосяных луковицах, что приводит к аллопеции.

Известны многие случаи использования таллия с криминальной целью. Токсическая концентрация в моче — более 0,005 мкг/мл.

Клиническая картина. При тяжелых пероральных отравлениях развиваются рвота, понос, боли в животе, иногда парез кишечника. Отмечаются головная боль, заторможенность с периодами психомоторного возбуждения, расстройств зрения (диплопия). Наиболее характерным признаком отравления являются резкие боли в конечностях и расстройствах чувствительности по типу радикулополиневрита, гиперестезии, мышечная слабость. Возможно развитие токсической дистрофии печени и нефропатии. Поздним признаком отравления (на 8—12-е сутки) служат алопеция (выпадение волос), ломкость и поперечная исчерченность ногтей, лишаеподобный дерматит и сыпь на коже.

Лечение. Лечение при острых отравлениях соединениями таллия комплексное, состоящее в проведении активных методов искусственной детоксикации (повторный гемодиализ) и специфической терапии (назначение унитиола, тиосульфат-натрия, йодида калия и т. д.; см. 10.9).

Глава 11

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЯДОВИТЫМИ ГАЗАМИ

11.1. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ МОНООКСИДОМ УГЛЕРОДА

11.1.1. Общие токсикологические сведения

Монооксид углерода (угарный газ) встречается везде, где существуют условия для неполного сгорания веществ, содержащих углерод. Он входит в состав многих промышленных газов (доменный, генераторный, коксовый); содержание монооксида углерода в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания колеблется от 1 до 13 %.

Монооксид углерода широко применяется как одно из исходных соединений, лежащих в основе современной промышленности органического синтеза. Кроме того, монооксид углерода выделяется в больших количествах при возникновении пожаров, при горении почти всех полимеров.

Монооксид углерода CO — бесцветный газ, без запаха и вкуса. Молекулярная масса 28,01. Температура кипения 190 °С, плотность 0,97. В воде почти не растворяется, горит синеватым пламенем.

К основным этиологическим факторам развития отравлений монооксидом углерода относятся:

1) отравления угарным газом, содержащимся в выхлопных газах автотранспорта. Наблюдаются у лиц, находящихся длительное время в закрытых гаражах и в автомобиле с работающим двигателем;

2) «угорание» в быту в помещениях с неисправным печным отоплением, в котельных бытовых и производственных зданий и т. д.;

3) отравления при пожарах у лиц, находящихся в горящих, задымленных помещениях (закрытые комнаты и квартиры), в вагонах транспорта, в лифтах и т. д.

Острые отравления угарным газом занимают ведущее место среди ингаляционных отравлений, а по числу летальных исходов они составляют 17,5 % от общего количества смертельных отравлений.

Предельно допустимая концентрация монооксида углерода в воздухе рабочих помещений составляет 20 мг/м^3. При более высоких концентрациях угарного газа работа без специальных респираторов запрещается.

Токсическое действие монооксида углерода на организм основано на реакции взаимодействия с гемоглобином крови и образованием патологического пигмента карбоксигемоглобина, неспособного переносить кислород. Возникающая гипоксия носит гемический (транспортный) характер. Кроме того, монооксид углерода соединяется с тканевым дыхательным ферментом, содержащим Fe^{2+}. Диссоциация монооксида углерода этого комплекса происходит очень медленно, что вызывает нарушение тканевого дыхания и окислительно-восстановительных процессов. Таким образом, гипоксия носит отчасти тканевый характер.

Существенное значение для образования карбоксигемоглобина имеют содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, интенсивность легочной вентиляции (минутный объем дыхания — МОД) и длительность воздействия монооксида углерода (экспозиция). Существует и ряд второстепенных факторов: температура воздуха, интенсивность физической нагрузки и др.

11.1.2. Клиническая картина отравлений

Психоневрологические расстройства. Общемозговые нарушения выражаются в жалобах на головную боль в височной и лобной областях, часто опоясывающего характера (симптом обруча), головокружение, тошноту. Возникает

рвота, иногда повторная, потеря сознания вплоть до развития глубокой комы. Нарушение психической активности проявляется возбуждением или оглушением. Возбужденное состояние более характерно для пострадавших при пожаре, что можно объяснить нервно-эмоциональным перенапряжением. Для группы пострадавших от выхлопных газов автомашин и бытовых отравлений более типичным являются оглушенность, сопор или кома.

Иногда на этом фоне наблюдаются эпилептиформные судороги и гиперкинезы хореического типа. Подобная симптоматика часто появляется при выходе больных из коматозного состояния.

Нервно-психические нарушения могут выражаться симптоматикой, характерной для органического психоза: нарушением памяти с дезориентацией относительно места и времени нахождения, зрительно-слуховыми галлюцинациями, манией преследования, болезненной интерпретацией окружающей действительности и галлюцинациями.

Стволово-мозжечковые нарушения характеризуются миозом, мидриазом, анизокорией, но в большинстве случаев зрачки бывают нормальных размеров с живой реакцией на свет. Отмечаются шаткость походки, нарушение координации движений, тонические судороги, спонтанные миофибрилляции.

Пирамидные расстройства касаются повышения мышечного тонуса конечностей, повышения и расширения зон сухожильных рефлексов, появления симптомов Бабинского и Оппенгейма.

Особое внимание следует обращать на развитие гипертермии, которая имеет центральное происхождение и рассматривается как один из ранних признаков токсического отека мозга, являющегося наиболее тяжелым осложнением острого отравления угарным газом.

Изменения биоэлектрической активности головного мозга не носят специфического характера. Обычно на ЭЭГ регистрируется изменение основной активности — угнетение основного альфа-ритма, появление медленных волн (тета, дельта) высокой амплитуды с заметным акцентом в лобно-височных областях с обеих сторон. По мере улучшения клинического состояния отмечается исчезновение медленных волн и появление активности альфа-ритма.

При выходе больных из коматозного состояния и в отдаленном периоде наблюдаются длительные и стойкие поражения периферических нервов по типу шейно-плечевого плексита с поражением лучевого, локтевого или срединного

нервов или же картиной полиневритов с вовлечением в процесс слухового, зрительного, седалищного или бедренного нервов. Возможно развитие астеновегетативного синдрома, токсической энцефалопатии, явлений корсаковского амнестического синдрома.

Нарушение функции внешнего дыхания. Одним из ведущих симптомов при отравлении монооксидом углерода является инспираторная одышка центрального характера. У больных, доставленных из очагов пожара, часто наблюдается нарушение свободной проходимости верхних дыхательных путей в результате бронхореи и гиперсаливации. Больные жалуются на затрудненное дыхание, першение в горле, нехватку воздуха, осиплость голоса. У многих возникает кашель с мокротой, содержащей примеси копоти, в легких прослушиваются разнокалиберные хрипы. Отмечаются отечность слизистой оболочки носоглотки, явления острого риноларингита и трахеобронхита, которые развиваются вследствие сочетанного воздействия дыма и высокой температуры вдыхаемого воздуха, ожога верхних дыхательных путей. Патологические процессы в легких — пневмонии — носят вторичный характер и обусловлены нарушением проходимости дыхательных путей.

Нарушение функции внешнего дыхания сопровождается нарушением КОС крови с развитием дыхательного или метаболического ацидоза.

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы. В момент непосредственного контакта с наивысшей концентрацией монооксида углерода на месте происшествия может наступить скоропостижная смерть вследствие остановки дыхания и первичного токсического коллапса. В некоторых случаях развивается картина экзотоксического шока. Часто наблюдается гипертонический синдром с выраженной тахикардией.

Изменения ЭКГ не носят специфического характера и в большинстве случаев выражаются признаками гипоксии миокарда и нарушения коронарного кровообращения: снижается зубец R во всех отведениях, особенно в грудных; интервал S — T смещается к изоэлектрической линии; зубец T становится двухфазным или отрицательным. В тяжелых случаях на ЭКГ отмечаются явления локального нарушения коронарного кровообращения, как при инфаркте миокарда. Указанные изменения обычно носят транзиторный характер и быстро исчезают по мере улучшения общего состояния больных.

Трофические расстройства и нарушение функции почек. Большинство пострадавших от отравления выхлопными газами обнаруживаются на месте происшествия в бессознательном состоянии, лежащими в неудобном положении, на твердой основе, с подвернутыми под себя и сдавленными конечностями (позиционная травма).

Пострадавшие отмечают чувство онемения, боли, ограничение функции пострадавшей части тела. На ранних этапах кожно-трофических расстройств наблюдаются буллезные дерматиты, характеризующиеся гиперемией участков кожи и отеком подкожных тканей. В дальнейшем образуются пузыри, наполненные серозным или геморрагическим содержимым. Иногда трофические расстройства могут протекать по типу ишемического полиневрита, выражающегося в атрофии отдельных групп мышц, нарушении чувствительности и ограничении функции конечностей.

В более тяжелых случаях развиваются некротические дерматомиозиты, когда на участках гиперемированной кожи отмечаются уплотнения и инфильтраты с дальнейшим образованием некроза тканей и глубоких язв. Особенно тяжелые случаи дерматомиозитов могут приводить к развитию миоренального синдрома и острой почечной недостаточности вследствие миоглобинурийного нефроза различной степени тяжести.

В ряде случаев у пострадавших на месте происшествия кожные покровы и видимые слизистые оболочки бывают алыми. Подобная окраска характерна для свежих случаев отравления монооксидом углерода, так как алая окраска обусловлена содержанием карбоксигемоглобина в крови. Кожные покровы больных, доставленных в стационар в состоянии выраженной гипоксии, бывают цианотичными.

11.1.3. Классификация отравлений

1. Легкая степень отравления соответствует удовлетворительному состоянию пострадавших, у которых не отмечалось потери сознания в зоне с повышенной концетрацией монооксида углерода. Клинически со стороны нервной системы преобладают явления общемозговых расстройств, незначительно ускорены пульс и частота дыхания.

2. Средняя степень отравления имеется у больных с кратковременной потерей сознания, что свидетельствует о тяжелой степени гипоксии. Отмечается нарастание симптоматики общемозговых и психических расстройств. Появляются стволово-мозжечковые, пирамидные и экстрапирамидные симптомы.

3. Тяжелая степень отравления отмечается у больных в коматозном состоянии, с выраженными расстройствами дыхания и сердечно-сосудистой системы, с возможным развитием кожно-трофических расстройств и нарушением почечной функции.

11.1.4. Дифференциальная диагностика

Лабораторная диагностика отравлений монооксидом углерода заключается в определении карбоксигемоглобина в крови методом фотоэлектрокалориметрии.

Тяжесть состояния пострадавших, находящихся в зоне высокой концентрации монооксида углерода, соответствует процентному содержанию карбоксигемоглобина в крови. Интенсивное курение сигарет может поднять содержание карбоксигемоглобина до 16 %. При концентрации карбоксигемоглобина свыше 20 % появляется общемозговая симптоматика, около 50 % — выраженная картина отравления монооксидом углерода, а при концентрации 60—70 % возникают потеря сознания, судороги, выраженные нарушения дыхания и сердечно-сосудистой системы с возможным летальным исходом.

Однако содержание карбосигемоглобина в крови не может служить надежным критерием определения тяжести состояния больных при поступлении в стационар. В большинстве случаев оно бывает очень низким, в то время как клиническая симптоматика свидетельствует о достаточно тяжелой степени отравления. Подобное несоответствие можно объяснить интервалом во времени, прошедшим с момента эвакуации пострадавшего из зоны с повышенной концентрацией монооксидом углерода, в течение которого произошла его диссоциация. Поэтому большое диагностическое значение имеет определение карбоксигемоглобина в пробе крови, взятой непосредственно на месте происшествия.

11.1.5. Комплексное лечение

Лечебные мероприятия начинают с удаления пострадавшего из зоны с повышенной концентрацией монооксида углерода. В дальнейшем проводится специфическая и симптоматическая терапия.

Гипербарическая оксигенация является специфической антидотной терапией при данной патологии, поскольку она позволяет значительно ускорить (в 10—15 раз) диссоциацию карбоксигемоглобина и увеличить количество кислорода, свободно растворенного в плазме.

Рабочее давление в гипербарической камере должно зависеть от тяжести отравления. В случаях отравления средней тяжести давление должно быть 1,0—1,5 ата, в тяжелых случаях 2,0—2,5 ата. Если при часовом сеансе гипербарической оксигенации патологическая симптоматика не исчезает, то следует заподозрить гипоксическое поражение и отек мозга, так как за это время концентрация карбоксигемоглобина в крови снижается в среднем с 50 до 20 %. Общее время нахождения в камере (время сеанса) должно быть 80—90 мин, из них 10—15 мин отводится на компрессию — подъем давления со скоростью 0,1 атм в 1 мин и столько же времени — на декомпрессию с той же скоростью. Следовательно, время нахождения на плато рабочего давления в камере составляет 50—60 мин.

Как правило, после сеанса состояние больных улучшается, они приходят в сознание, снижается артериальное давление крови, стабилизируются пульс и частота дыхания, улучшаются и другие показатели, в частности показатели КОС и ЭКГ. В наиболее тяжелых случаях отравлений сеансы гипербарической оксигенации можно проводить до 4 раз в сутки.

Симптоматическую терапию следует начинать на догоспитальном этапе. Проводимые мероприятия должны быть направлены в первую очередь на восстановление адекватной функции внешнего дыхания, т. е. свободной проходимости верхних дыхательных путей и на адекватное снабжение кислородом. В дальнейшем проводят мероприятия по профилактике и лечению отека легких (введение мочевины, фуросемида, спинномозговые пункции, краниоцеребральная гипотермия), коррекции КОС, профилактике пневмоний (антибиотики, гепарин), возмещению энергетических потребностей организма (до 2 л 5—10 % раствора глюкозы с 12 ЕД инсулина и витамина B_1, B_6, С), профилактике и лечению миоренального синдрома.

В периоде реабилитации рекомендуется наблюдение невропатолога, психиатра, широко применяется лечебная физкультура и физиотерапия.

11.2. ОТРАВЛЕНИЯ СЕРОВОДОРОДОМ

Сероводород H_2S — бесцветный газ с характерным запахом тухлых яиц. При концентрации в воздухе 0,02—

0,2 мг/л появляются симптомы интоксикации, смертельная концентрация в воздухе — 1,2 мг/л.

Сероводород оказывает нейротоксическое действие, обусловленное развитием тканевой гипоксии, и местное раздражающее действие.

С и м п т о м ы и н т о к с и к а ц и и: насморк, кашель, резь в глазах, блефароспазм, бронхит, головная боль, тошнота, рвота, возбуждение. В тяжелых случаях — кома, судороги, токсический отек легких.

Л е ч е н и е: прекращение дальнейшего контакта с газом. Ингаляция амилнитрита. Длительная ингаляция кислорода, гипербарическая оксигенация. Симптоматическая терапия.

11.3. ОТРАВЛЕНИЯ СЕРОУГЛЕРОДОМ

Сероуглерод CS_2 — жидкость, кипящая при температуре 42 °С и воспламеняющаяся при температуре 117 °С.

Поступление в организм возможно через пищеварительный тракт и дыхательные пути. Накапливается преимущественно в печени, почках; 90 % подвергается метаболизму, выводится с мочой, 10 % в неизмененном виде выводится через легкие.

Смертельная доза при поступлении внутрь — 1 г. Высокотоксичная концентрация в воздухе — свыше 10 мг/л.

Сероуглерод оказывает местное раздражающее, резорбтивное — психотропное, нейротоксическое действие, которое обусловлено наркотическим воздействием на ЦНС, связанным с неспецифическим неэлектролитным эффектом.

К л и н и ч е с к а я к а р т н н а и н т о к с и к а ц и и: головная боль, головокружение, атаксия, судороги, потеря сознания. Бессознательное состоянне сменяется психическим и двигательным возбуждением. Возможны рецидивы судорог с потерей сознания, угнетенне дыхания. При прнеме внутрь отмечаются тошнота, рвота, боли в животе, при контакте с кожей — гиперемия, пузыри.

Л е ч е н и е. Удаление пострадавшего из пораженной зоны. Прн попадании внутрь проводят промывание желудка через зонд. Форсированный диурез. Показаны ингаляции кислорода. Проводят симптоматическую терапию (при судорогах — 10 мг диазепама внутривенно).

Глава 12

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЖИВОТНЫМИ И РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЯДАМИ

12.1. ОТРАВЛЕНИЯ ЖИВОТНЫМИ ЯДАМИ

12.1.1. Распространение отравлений

В мире обитает около 5000 видов ядовитых животных. Ежегодно получают укусы более 10 млн человек, среди иих от ядовитых змей — 500 тыс. человек. Смертельные исходы при этом составляют 30—50 тыс. Отравления ядами различных рыб регистрируются у 20 тыс. человек, из них погибают около 300 человек.

Используемые животными и иасекомыми зоотоксины отличаются большим разнообразием химического состава, более высокой токсичностью н тяжестью вызываемых ими патологических синдромов, чем растительные яды. Зоотоксины могут встречаться у животных различных классов — от простейших до млекопитающих.

Большинство ядовитых животных обитают в море и отличаются уникальным составом зоотоксинов н способами их использования. Много ядовитых представителей среди пауков, амфнбий, рептилий. Яд в организм противника вводится с помощью ядовитого жала (пчелы, осы, паукн), зубов (змеи) или плавников (рыбы). Накопленне зоотоксинов в некоторых органах н тканях вызывает острые отравления при использовании ядовитых животных, рыб и т. д. в пищу.

12.1.2. Общие токсикологические сведения

Основными компонентами животных ядов являются протеины, миогие из которых — фермеиты и полипептиды. Они имеют сложную химическую структуру и встречаются в различных сочетаниях у разных видов ядовитых животных.

Наиболее токсичным животным ядом считается тетродотоксин (рыба фугу). Это сложный протеин с молекулярной массой от 40 000 до 80 000, вызывающий тяжелое пораженне периферической нервной системы, напоминающее по симптоматике состояние прн укусе кобры.

Ферменты являются обязательной составной частью многих зоотоксннов. Фосфолипаза А актнвирует лецитин, характеризующийся гемолнтнческим и цитолитнческим дей-

ствием, что приводит к поражению крови и тканей при укусе змей. α-Аминооксидаза превращает аминокислоты в кетоны, которые активируют тканевую пептидазу, усиливающую деструкцию тканей.

Распространенным компонентом зоотоксинов является гиалуронидаза, которая помогает другим токсичным компонентам ядов проникать через ткаин и быстро распространяться от места укуса по всему органнзму жертвы.

Протеазы характеризуются геморрагическим и протеолитическим действием, значительно усиливающим общий токсический эффект животных ядов.

Такнм образом, сочетанное действие пептидов, полипептидов и аминов ведет к поражению тканей через их энзимные системы и внутриклеточные структуры. Этим объясняется многообразне токсических эффектов зоотоксинов, включающих сложные взаимодействия со многими биохимическими системами организма. Кроме того, белки ядов во многих случаях вызывают анафилактические реакции у человека, поскольку они являются идеальными антигенами. Многие компоненты зоотоксинов выступают как антикоагулянты, нарушающне нормальный процесс свертывания крови, тем самым способствуя дальнейшему распространению ядов.

Некоторые зоотоксины содержат гликозиды, которые воздействуют на автономные нервные окончания и вызывают одновременно симптомы поражения нервной, сердечно-сосудистой систем и системы пищеварения.

Многие насекомые выделяют при укусе сильные органические кнслоты, раздражающне кожу и вызывающне токсический дерматит по типу химического ожога.

Сложный состав и быстрая биотрансформация зоотоксинов значительно затрудняют их количественное и даже качественное определение в биосредах организма, объясняют большне нидивидуальные различия, существующие между разнымн особями одного н того же вида животного и в реакциях на эти яды со стороны пострадавших.

Возраст и пол ядовитого животного, условия его роста и питания, время года и место обитания оказывают значительное влияние на токсичность ядов. При этом яды, выделяемые через рот животного, обычно служат для нападения, вызывают боль и обладают большей токсичностью, чем яды, выделяемые другими частямн тела, которые больше служат для защиты самого животного и обладают меньшей активностью.

12.1.3. Клиническая картина

Прн действии зоотоксинов не наблюдается столь выраженной избнрательной токсичности, как у растительных ядов.

Преимущественно белковый состав ядов определяет их нейротоксичность, которая проявляется симптомами поражения центральной и периферической нервной систем, нарушением ритма и проводимости сердца. При этом часто обнаруживается одновременное поражение системы крови, в частности эритроцитов и тромбоцитов, с развитием синдрома днссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наиболее типичным примером подобной сочетанной токсичности служит действие ядов змей.

Поражение ЦНС проявляется оглушением, симптомами интоксикационного психоза, нейротоксическое действие — явлениями парестезии, холинолитическим синдромом, судорожным синдромом, периферическими парезами. Обычно тяжело протекает токсическая миастения (при отравлении тетродотоксином), которая, как правило, осложняется тяжелыми неврогенными нарушениями дыхания. Для тяжелых отравлений характерно развитие клинической картины токсикоза с указанными выше расстройствами сознания, гемодинамики (коллапс) и лихорадкой. Типичным осложнением токсикоза является тромбогеморрагический синдром (кровоизлияния в коже, кровотечения, анемия). У лиц, сенсибилизированных ранее зоотоксинами, возможно развитие анафилактического шока. Особенно тяжело токсикозы протекают у детей.

В месте укуса ядовитых животных быстро развиваются отек тканей, гиперемия, гематома, которые могут распространяться по всей пораженной конечности и вызывать значительные болезненные ощущения.

12.1.4. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика отравлений животными ядами обычно не представляет затруднений благодаря наличию места укуса и связанным с ним развнтием токсикоза. Однако прн быстром появлении симптомов анафилаксии причина их может оказаться неясной, особенно если укус остался незамеченным. В таком случае проводится симптоматическая терапия.

12.1.5. Комплексное лечение и профилактика

Лечение острых отравлений зоотоксинами должно быть комплексным, включающим мероприятия симптоматической, специфической и детоксикационной терапии.

В связи с быстрым развитием токсического эффекта зоотоксинов большое значение имеют меры первой само- и взаимопомощи.

При укусе ядовитых животных (змеи, пауки, пчелы и т. д.) необходимо отсосать ртом кровь из ранки (не рекомендуется, если у оказывающего помощь имеются свежие повреждения слизистой оболочки рта — язвы, порезы и т. д., во избежание возможного в этих случаях отравления), сплюнуть слюну и хорошо прополоскать рот водой.

Укушенную конечность по возможности следует иммобилизовать (как при переломе костей) любыми подручными средствами (шинирование ближайшего к укусу сустава). Не рекомендуется делать надрезы или прижигать места укуса, а также накладывать жгут на конечность, что может вызвать серьезные осложнения.

При попадании ядовитого вещества внутрь (ядовитые рыбы, икра и т. д.) нужно немедленно провести промывание желудка путем вызывания рвотного рефлекса. Предварительно следует принять внутрь 2—3 стакана подсоленной воды, а после промывания использовать активированный уголь до 50 г внутрь.

При попадании ядовитого вещества на кожу (медузы и др.) достаточно тщательного промывания пораженной поверхности проточной водой с мылом. В дальнейшем местно применяют любой питательный крем на жировой основе.

Во всех случаях появления симптоматики отравления зоотоксинами необходима госпитализация для проведения последующего лечения.

Основным мероприятием неотложной медицинской помощи является назначение специфической моно- или поливалентной сыворотки. Наибольшее распространение имеет противозменная сыворотка, которая обладает широким спектром специфического и неспецифического обезвреживающего действия. Поливалентную противозмеиную сыворотку вводят в дозе 500—1000 ЕД внутримышечно, в тяжелых случаях — повторно. Наилучший эффект наблюдается при раннем ее применении — в 1-е сутки после укуса (независимо от вида змеи).

При укусе ядовитых насекомых (каракурт, скорпион, тарантул) применяется противокаракуртовая сыворотка

500—2500 ДЦЛ. Если вид ядовитого насекомого неизвестен или нет гомологичной сыворотки, то могут быть использованы гетерологичные сыворотки, даже противозмеиная. Кроме того, с профилактической целью во всех случаях укуса змей показано введение противостолбнячной сыворотки.

Детоксикационное лечение состоит в проведении форсированного диуреза в течение 2—3 сут. При тяжелом токсикозе, особенно у детей, показано применение гемосорбции, а в редких случаях развития печеночно-почечной недостаточности — гемодиализа в сочетании с гемосорбцией. Определенный детоксикационный эффект достигается при внутривенном введении растворов альбумина и гемодеза.

Среди средств симптоматической терапии особое место занимает применение гепарина (до 1000 ЕД/сут), который, обладая известным детоксикационным эффектом, применяется для профилактики и лечения тромбогеморрагического синдрома.

Необходимым средством патогенетического и симптоматического лечения являются преднизолон (до 500 мг/сут), а также антигистаминные препараты (пипольфен, супрастин, димедрол) и обезболивающие средства.

При развитии токсической миопатии осуществляют искусственное аппаратное дыхание.

Для профилактики и лечения инфекционных осложнений обычно применяется антибиотикотерапия.

Лечение местных поражений состоит в иммобилизации пораженной конечности, локальной гипотермии, наложении антисептических повязок с мазью Вишневского. При необходимости проводится некрэктомия, способствующая санированию места укуса.

Следует помнить, что ядовитые животные неагрессивны, укусы их обычно происходят случайно, поэтому основной мерой профилактики отравлений является соблюдение известных мер предосторожности в местах их пребывания.

12.2. ОТРАВЛЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЯДАМИ

12.2.1. Распространение отравлений

До настоящего времени острые отравления ядовитыми растениями являются распространенным видом «химических» болезней. Среди 300 тыс. видов растений, произрастающих на земном шаре, более 700 могут вызвать острые отравления. В нашей стране их насчитывается около 400.

Эти отравления возникают преимущественно в теплое

время года — весной, летом или осенью у туристов, употребляющих в пищу незнакомые растения или неизвестные грибы, а также у детей, которых привлекает красивый и яркий внешний вид многих несъедобных ягод и растений. Развивающиеся в этих условиях острые отравления часто носят массовый характер и как настоящая эпидемия уносят десятки человеческих жизней.

Причиной острых отравлений растительными ядами может служить самолечение — самостоятельный прием настоек и отваров из трав или по рекомендации лиц без медицинского образования.

Различают собственно ядовитые растения, которые содержат химические вещества, токсичные для человека, и культурные растения, отравления которыми возможны вследствие изменения их химического состава или заражения грибками при неправильном хранении, как, например, это бывает с зерном или картофелем, перезимовавшим в поле.

12.2.2. Общие токсикологические сведения

Действующим токсическим иачалом ядовитых растений служат различные химические соединения, которые относятся преимущественно к алкалоидам, гликозидам, растительным мылам (сапонины), кислотам (синильная, щавелевая кислоты), смолам, углеводородам и т. д.

Алкалоиды представляют собой сложные органические соединения, содержащие углерод, водород и азот. Их соли хорошо растворимы в воде и быстро всасываются в желудке и кишечнике.

Структурное своеобразие гликозидов заключается в том, что они легко распадаются на составляющую их углеводную (сахаристую) часть и несколько других токсичных веществ.

Процесс образования и накопления действующих токсических начал ядовитых растений неодинаков и может резко измениться в зависимости от стадии их развития, местных экологических (климатических, почвенных и т. д.) условий. Проблеме изучения токсичности растений посвящен специальный раздел токсикологии — ф и т о т о к с и к о л о г и я.

Широко известны видовые различия чувствительности животных и человека к действию растительных ядов. Например, лошадь и собака переносят на 1 кг массы тела почти в 10 раз большую, голубь — в 100 раз большую, а лягушка — в 1000 раз большую дозу алкалоидов опия, чем человек. Токсичность многих растений известна давно, од-

нако с каждым годом число вновь изученных растительных ядов увеличивается.

Наиболее распространенные ядовитые растения

I. Растения, вызывающие преимущественное поражение нервной системы

1. Аконит (борец, голубой лютик, иссык-кульский корень). 2. Белена. 3. Белладонна (красавка). 4. Болиголов пятнистый (пятнистый омег). 5. Вех ядовитый (цикута, водяной болиголов, водяной омег). 6. Дурман. 7. Конопля индийская. 8. Мак снотворный. 9. Табак. 10. Чина посевная. 11. Чистотел. 12. Чилибуха (рвотный орех).

II. Растения, вызывающие преимущественное поражение желудочно-кишечного тракта

13. Безвременник. 14. Волчье лыко. 15. Клещевина (турецкая конопля, касторка). 16. Крушина. 17. Молочай. 18. Паслен.

III. Растения, вызывающие преимущественное поражение сердца

19. Ландыш. 20. Наперстянка. 21. Чемерица.

IV. Растения, вызывающие преимущественное поражение печени

22. Гелиотроп. 23. Горчак розовый. 24. Крестовник.

V. Растения, вызывающие преимущественное поражение кожи

25. Борщевик. 26. Крапива.

По «избирательной токсичности» растения могут быть разделены на яды с преимущественным воздействием на ЦНС, сердце, желудочно-кишечный тракт, печень, кожные покровы. Однако для многих ядовитых растений характерно токсическое действие одновременно на несколько органов или систем организма, например ЦНС и сердце (аконит), сердце и желудочно-кишечный тракт (чемерица, наперстянка), печень и почки (гелиотроп, крестовник) и т. д. Тем не менее преимущественное избирательное токсическое действие на определенный орган всегда проявляется наиболее рано и при меньшей дозе токсического начала ядовитого растения, попавшей в организм. Одним из наиболее распространенных патологических синдромов, развивающихся при остром отравлении ядовитыми растениями, является токсический гастроэнтерит. Для многих растений характерно раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и кишечника, поэтому при их поступлении развиваются тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Патоморфологическим признаком этих поражений служат кровоизлияния в стенку желудка и кишечника (геморрагический гастрит, энтерит).

Всасывание большинства растительных ядов в кровь происходит в нижних отделах тонкой кишки, причем некоторые из них (сапонины) вызывают местное раздражающее действие на слизистую оболочку и тем самым увеличивают скорость их адсорбции.

При несоблюдении правил хранения токсичным может оказаться перезимовавший в поле или проросший и позеленевший картофель, в котором образуется большое количество алкалоида соланина, вызывающего выраженные диспепсические расстройства. Подобные явления развиваются при употреблении в пищу сырой фасоли, главным образом белой, а также сырых орехов бука. Токсические свойства может приобретать мед от пчел, собирающих нектар растений с ядовитой пыльцой, например, багульника. Такой мед вызывает лихорадку, рвоту, диарею.

12.2.3. Клиническая картина

Поражения нервной системы являются ведущими при острых отравлениях многими ядовитыми растениями. В зависимости от характера ядовитого начала в клинической картине преобладают признаки нарушения функции ЦНС с развитием холинолитического (атропиноподобного) синдрома (белена, красавка) или никотиноподобного синдрома (вех, хвощ, болиголов и др.). При этом психические расстройства протекают в виде интоксикационного психоза с явлениями резкого психомоторного возбуждения, переходящего в состояние оглушения и кому.

При отравлении чиной посевной отмечается преимущественное поражение спинного мозга с явлениями спастического паралича нижних конечностей («литаризм»).

После употребления в пищу муки из зерна, содержащего примесь сорняка — триходесмы седой, развивается триходесмотоксикоз, который отмечается преимущественно в Узбекистане и вошел в историю под названием «джайлаитарский энцефалит». Отличительной чертой этого заболевания является поражение пирамидной системы мозга с развитием геми- и тетрапарезов.

Преимущественное поражение сердца вызывают растения, содержащие сердечные гликозиды (наперстянка, ландыш, горицвет и др.). Основным клиническим проявлением их токсического действия является раннее развитие нарушений ритма и проводимости сердца.

Ряд растений содержат «печеночные» яды, которые нарушают функцию печени (гелиотроп, крестовик и т. д.). При отравлении ими у больных отмечаются увеличение печени, желтуха, геморрагические высыпания на коже. Особое место среди ядовитых растений занимают грибы, в частности бледная поганка, отравления которой имеют массовый характер и вызывают сочетание поражения печени и почек.

Острые отравления растениями, вызывающими преимущественное поражение кожи, типичным представителем которых является крапива, отличаются благоприятным течением токсического дерматита, за исключением редких случаев повышенной к ним чувствительности.

12.2.4. Дифференциальная диагностика

Диагностика острых отравлений растительными ядами имеет преимущественно клинический характер и основана на выявлении симптомов избирательной токсичности и на анамнестических данных, поскольку лабораторная токсикологическая диагностика, направленная на определение концентрации яда в организме, кроме редких исключений (сердечные гликозиды, хинин), разработана плохо.

12.2.5. Комплексное лечение и профилактика

Общие принципы лечения острых отравлений ядовитыми растениями во многом соответствуют общепринятым методам борьбы с патологией эндогенных токсикозов и состоят в раннем применении комплексной терапии в составе мероприятий по экстренной детоксикации организма и симптоматической терапии.

При пероральных отравлениях на догоспитальном этапе основное значение имеет промывание желудка через зонд и введение в желудок 80—100 г водной взвеси активированного угля, который обладает большой сорбционной способностью по отношению к большинству растительных ядов.

При отравлении сердечными ядами, осложненными появлением выраженных нарушений ритма и проводимости сердца, хорошо себя зарекомендовал в клинической практике метод гемосорбции в сочетании с электростимулирующей терапией.

Метод гемосорбции применяется также для лечения тяжелых отравлений бледной поганкой, причем раннее его применение в 1—2-е сутки после отравления позволяет избежать развития у больных печеночно-почечной недостаточности.

Теоретически метод гемосорбции показан при тяжелых отравлениях любым растительным ядом, поскольку они обычно относятся к категории крупно- или среднемолекулярных соединений, хорошо поддающихся извлечению из биологических сред организма с помощью сорбента.

Специальная антидотная терапия, за редким исключе-

нием, когда возможно использование фармакологических антагонистов [эзерина (физостигмина) при холинолитическом синдроме, атропина — при резкой брадикардии] разработана недостаточно полно, чтобы иметь самостоятельное клиническое значение.

В порядке само- и взаимопомощи больному предлагают выпить 1—2 стакана теплой воды с поваренной солью (1/2 чайной ложки на стакан воды) и вызывают рвоту. Эту процедуру повторяют 3—4 раза. В качестве сорбента можно применять 80—100 г черных сухарей или таблетированный сорбент — карболен (4—5 таблеток). Затем можно дать слабительное — 30 г сульфата магния внутрь.

Профилактика острых отравлений растительными ядами состоит в неуклонном выполнении следующих правил: 1) не использовать в пищу незнакомых растений и грибов; 2) не употреблять в пищу широко известных культурных растений (картофель, зерновые, гречиха, горох и т. д.), которые неправильно хранились и зимовали в поле; 3) не принимать внутрь без согласования с врачом приготовленных в домашних условиях настоек из лекарственных трав; 4) не увеличивать самопроизвольно дозы назначенной врачом и приготовленной в аптеке настойки; 5) не позволять детям, особенно младшего возраста, самостоятельно, без контроля со стороны взрослых, собирать грибы и ягоды; 6) не доверять свою жизнь и здоровье лицам без специального медицинского образования, предлагающим для лечения болезней «чудодейственные» лекарственные средства, изготовленные ими из растений.

Приложение. Дифференциальная диагностика острых отравлений по основным клиническим синдромам и симптомам

Клинический признак	Токсичное вещество и его токсическое действие	Особенности клинических проявлений. Дифференциально-диагностические признаки
Алопеция (выпадение волос)	*Таллий (хлорид, сульфат, карбонат таллия).* Поражение ряда ферментных систем организма, стриопаллидарной области ЦНС; нарушение образования кератина в волосяных луковицах	Характерный диагностический признак — черное веретенообразное утолщение длиной 0,1—0,15 мм в прикорневой части растущего волоса
Амавроз	*Спирт метиловый (метанол, древесный спирт).* Нейронефро- и офтальмотоксическое действие с развитием дистрофии зрительных нервов, обусловленное нарушением окислительного фосфорилирования, торможением ЦНС	Мелькание «мушек» перед глазами, неясность видения, затем полная слепота. Зрачки расширены. Психоневрологические, гемодинамические, дыхательные расстройства
	Спирт этиловый. Функциональные расстройства зрения	Хронический алкоголизм, алкогольные эксцессы. Нарушений зрачковых рефлексов нет
Анурия (олигурия)	*Нефротоксические вещества:* этиленгликоль, щавелевая кислота, соединения тяжелых металлов (ртуть, хром, свинец) мышьяка. Нефротоксическое действие обусловлено блокадой ряда ферментов с последующим нарушением структуры и функции клеток: осмотическим действием токсичных метаболитов	Признакам нефропатии предшествуют боль в животе, диспепсические явления, острая сердечно-сосудистая недостаточность
	Гемолитические вещества: уксусная эссенция, мышьяковистый водород, медный купорос, бихромат калия и др. Острый гемолиз	Гемоглобинурия, тошнота, рвота, понос, боль в животе, острая сердечно-сосудистая недостаточность, желтуха
	Гепатотоксические вещества: хлорированные углеводороды (четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлороформ), алкоголь и его суррогаты, растительные токсины (бледная поганка, крестовник и др.). Повреждение мембран клеток почек и печени вследствие перекисного окисления липидов	Сопутствующие поражение печени и признаки токсического поражения ЦНС
Аритмии сердца	*Сердечные гликозиды (дигиталис, дигоксин, лантозид).* Ингибирование аденозинтрифосфатазы, необходимой для активного транспорта ионов через клеточные мембраны	Боль в области сердца, общая слабость, расстройства зрения. Эктопические аритмии, атриовентрикулярная блокада различной степени, иногда в сочетании с мерцательной аритмией (синдром Фридерика), фиб-

Продолжение

Клинический признак	Токсичное вещество и его токсическое действие	Особенности клинических проявлений. Дифференциально-диагностические признаки
		рилляция желудочков, трепетание желудочков, остановка сердца
	Обзидан (индерал). Адреноблокатор, ослабляет влияние симпатической импульсации, блокирует положительный хроно- и инотропный эффекты адреналина	Быстрое снижение сердечного выброса, коллапс. Брадикардия, атриовентрикулярная блокада различной степени
	Трициклические антидепрессанты. Угнетение активности мембранной аденозинтрифосфатазы с подавлением активного транспорта ионов	Сопорозное или коматозное состояние. Тахикардия, замедление внутрижелудочковой проводимости, внутрижелудочковая блокада, фибрилляция желудочков, остановка сердца
	Окситоцин. Нарушение проницаемости клеточных мембран миокарда	Тахикардия, замедление внутрижелудочковой проводимости, внутрижелудочковая блокада. Сильное сокращение матки
	Пахикарпин. Блокирует Н-холинореактивные системы, подавляет действие ацетилхолина, угнетает активный транспорт ионов	Коматозное состояние, нарушение зрения и слуха. Тахикардия, групповые политопные желудочковые экстрасистолы, поперечная блокада, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, остановка сердца
	Акониты (алкалоид аконитин). Курареподобное и ганглиоблокирующее действие	Тахикардия (реже брадикардия), групповая экстрасистолия или аритмия, переходящая в фибрилляцию желудочков, блокада ветвей пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада различной степени
	Чемерица белая (алкалоид вератрин). Раздражение хеморецепторов синокаротидных зон и желудочков сердца с возбуждением центров блуждающего нерва	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, мерцание и трепетание желудочков
	Заманиха (флавоногликозиды и производные кумарина). Нарушение проницаемости клеточных мембран	Брадикардия, замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости с развитием коллапса
	Хинин (алкалоид хинидин). Угнетение мембранной проводимости ионов калия, ухудшение деполяризации и проводимости сердца	Политопные экстрасистолы, замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости
	Героин. Антихолинэстеразное действие и дыхательная гипоксия вследствие угнетения дыхательного центра	Специфическое нарушение ритма — молниеносное развитие фибрилляции предсердий, коллапса и отека легких
	[illegible] при остр[illegible] печеночной и острой почечно-печеночной недостаточности	Экстрасистолия, [illegible] аритмия, при быстром внутривенном введении остановка сердца
	Соли бария. Повышение проницаемости клеточных мембран и капилляров	Брадикардия, бигеминия, групповые политопные желудочковые экстрасистолы, фибрилляция желудочков. Множественные кровоизлияния
	Фосфорорганические соединения. Антихолинэстеразное влияние на М- и Н-холинореактивные системы миокарда; действие на холинореактивные системы ЦНС	Брадикардия, нарушение предсердно-желудочковой проводимости, что проявляется увеличением электрической систолы. Иногда фибрилляция желудочков
Асфиксия в результате нарушений внешнего дыхания («механическая асфиксия»)	*Вещества наркотического, снотворного,* а также *деструктивного действия.* Механические препятствия доступу воздуха в дыхательные пути: атония мышц языка и гортани, парез надгортанника, нерушения дренажа верхних дыхательных путей, бронхорея, бронхоспазм, ожог и отек гортани	Цианоз лица и акроцианоз, нарушение ритма дыхания и одышка, различные дыхательные шумы в зависимости от вида и места обтурации, расширение зрачков и набухание поверхностных вен шеи
Асфиксия в результате поражения нервной системы	*Вещества наркотического и снотворного действия.* Вдыхание физиологически инертных газов (азот, метан, гелий). Угнетение деятельности дыхательного центра	Глубокая кома, арефлексия, паралич дыхания. Исключение: препараты опия, при действии которых паралич дыхания может возникать при сохраненном сознании. При вдыхании газов — мгновенная остановка дыхания
	Вещества антихолинэстеразного (фосфорорганические инсектициды и др.), *никотино-* или *курареподобного (пахикарпин, хлорид бария, цикута* и др.) *действия.* Нарушение функции дыхательных мышц, обусловленное дезорганизацией их нервной регуляции	Фибрилляции и гипертонус мышц грудной клетки, ригидность грудной клетки, ограничение дыхательных экскурсий, позже — резкое снижение тонуса мышц грудной клетки, состояние максимального выдоха с полной потерей способности к самостоятельным движениям
	«Судорожные» яды (тубазид, стрихнин, этиленгликоль, угарный газ). Поражение ЦНС с длительными клонико-тоническими судорогами и стойким гипертонусом дыхательных мышц, препятствующим нормальной экскурсии грудной клетки	Параличу дыхания сопутствуют судороги
Блефароспазм	*Сероводород.* Нейротоксическое и местное раздражающее действие	Блефароспазм с резью в глазах, ринитом, бронхитом, в тяжелых случаях — токсический отек легких
Бронхорея	*Фосфорорганические соединения (тиофос, хлорофос, карбофос, дихлорофос, меркаптофос, метафос* и др.). Холинергическое действие, обусловленное угнетением холинэстераз в синапсах центральной и периферической нервной системы, мускарино-, никотино- и курареподобным эффектами.	Наряду с бронхореей миофибрилляции, миоз, брадикардия, ригидность грудной клетки

Продолжение

Клинический признак	Токсичное вещество и его токсическое действие	Особенности клинических проявлений. Дифференциально-диагностические признаки
	Барбитураты. Угнетение ЦНС, подавление активности вегетативных центров	Бронхорее сопутствуют кома, нарушения дыхания
	Авадекс (диаллат, ДХДТ, ДАТК). Холинергическое действие в связи с угнетением холинэстераз	Бронхорея сопровождается клонико-тоническими судорогами, угнетением ЦНС
	Мухомор. Возбуждение М-холинореактивных систем — нейротоксическое и вегетотропное действие	Наряду с бронхореей присутствуют выраженные диспепсические явления, одышка, цианоз, бред, галлюцинации, миоз
Гипертензия	Может быть вызвана специфическим действием токсичного вещества, возникать рефлекторно или быть проявлением компенсированной фазы экзотоксического шока	
	Адреналин. Адренергическое действие, связанное с прямым возбуждением адренорецепторов (преимущественно β-рецепторов)	Повышение артериального давления сопровождается мидриазом, расплывчатостью зрения, тремором, судорогами, тахикардией, диспепсическими явлениями
	Нафтизин. Сосудосуживающее и нейротоксическое действие, связанное с возбуждением адренореактивных систем	Повышенна артериального давления сопровождается резкой бледностью кожных покровов, расширением зрачков, головной болью
	Норадреналин. Нейротоксическое, сосудосуживающее действие, связанное с возбуждением α-адренорецепторов	Резкое повышение артериального давления и брадикардия
	Фосфорорганические соединения. Совокупное действие на центры продолговатого мозга, симпатические ганглии, хеморецепторы каротидных клубочков и мозговое вещество надпочечников	Гипертензивный синдром непостоянно наблюдается в раннем периоде интоксикации, когда одновременно имеются миофибрилляции, миоз, брадикардия, бронхорея
	Аммиак, пары хлора и другие пары и газы, вызывающие раздражение и ожог верхних дыхательных путей. Рефлекторный спазм сосудов на раздражение верхних дыхательных путей	Повышению артериального давления сопутствуют признаки хронического ожога верхних дыхательных путей
Гипотензия (коллапс)	Чаще всего проявление декомпенсированного экзотоксического шока, значительно реже — следствие несовместимой с жизнью химической травмы (первичный токсикогенный коллапс) или действия сосудорасширяющих препаратов	
Глухота (снижение слуха)	*Антибиотики группы аминогликозидов (стрептомицин, мономицин, канамицин и др.).* Токсическое действие на ЦНС, преддверно-улитковый нерв, нефротоксическое действие	Резкое снижение слуха или глухота (стрептомицин) при одновременном развитии острой почечной недостаточности
	Салицилаты (производные салициловой кислоты). Токсическое действие на ЦНС	Наряду со снижением слуха присутствуют шум в ушах, расстройства зрения, общее возбуждение
Диарея	*Борная кислота* (боракс), *бура* (натрия тетраборат). Нейротоксическое действие, обусловленное нарушением усвоения рибофлавина печенью, снижением его связывания белками крови; местное раздражающее действие	Диарея сопровождается резкой болью в животе, дегидратацией организма, генерализованными подергиваниями мышц лица, конечностей
	Волчье лыко (волчник обыкновенный). Местное раздражающее (послабляющее действие на кишечник)	Упорная диарея, иногда стул с кровью; жжение во рту, тахикардия, снижение артериального давления
	Графозан. Энтеро-, нейро- и гепатотоксическое действие, обусловленное нарушением активности тиоловых ферментов, снижением содержания в клетках РНК и синтеза белка на разных стадиях	Прогрессирующая диарея, нейротоксические проявления, токсические нефро- и гепатопатии
	Бледная поганка. Энтеро-, нефро- и гепатотоксическое действие, обусловленное разрушением липопротеидных комплексов, увеличением проницаемости клеточных мембран	Диарея, кровавый понос, одновременно с неукротимой рвотой, нарушения водно-электролитного баланса, коллапс; позднее присоединяются нефро- и гепатопатия
	Дихлорэтан (хлористый этилен, этилендихлорид). Прямое нейро-, гепато-, нефро-, энтеротоксическое действие, обусловленное аутокаталитическим переокислением микросомальных липидов. Местное раздражающее действие	Жидкий хлопьевидный стул с запахом дихлорэтана при нейротоксических и гемодинамических расстройствах; позднее присоединяются нефро- и гепатопатия
	Колхицин. Местное раздражающее, резорбтивное цитотоксическое действие, связанное с подавлением митотической активности клеток	Упорный кровавый понос, жжение в горле, чувство удушья и сдавления грудной клетки; обезвоживание организма, коллапс
	Литий (карбонат лития). Местное раздражающее действие. Нейро-, кардио- и нефротоксическое действие, обусловленное нарушением транспорта ионов в клетках; холиномиметическое действие на ЦНС	Диарея, мышечная слабость, адинамия, сопорозное состояние, нарушения ритма сердца. Характерно волнообразное течение интоксикации
	Медь (медный купорос, бордоская жидкость, купронафт и др.). Местное прижигающее действие. Резорбтивное нейро-, гемо-, нефротоксическое действие, обусловленное угнетением активности тиоловых ферментов	Многократный стул, нейротоксические, гемодинамические расстройства, гемолиз
	Молочай прутьевидный. Местное раздражающее действие	Неукротимый понос, сопровождающийся судорогами

Клинический признак	Токсичное вещество и его токсическое действие	Особенности клинических проявлений. Дифференциально-диагностические признаки
	Мышьяк и его соединения (арсенид натрия, кальция и др.). Блокада тиоловых ферментов, повышение проницаемости и паралич капилляров. Гемолиз	Многократный стул черного цвета; металлический вкус во рту, резкие боли в животе (свинцовая колика)
	Свинец (хлорид, нитрат, ацетат, свинцовые белила, глазурь). Энтеро-, нейро-, нефро- и гепатотоксическое действие, обусловленное угнетением ряда ферментов, нарушением метаболизма глюкозы, синтеза белка и РНК в клетках	Многократный стул черного цвета; металлический вкус во рту, резкие боли в животе (свинцовая колика)
	Фосфор. Местное раздражающее, резорбтивное нейро- и гепатотоксическое действие, обусловленное поражением ряда ферментных систем	Понос, вздутие живота, светящимися в темноте массами с запахом чеснока; нарушение дыхания, судороги
Желтуха	*Гепатотоксические вещества:* хлорированные углеводороды (хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан), ароматические углеводороды (бромбензол), хлорорганические пестициды, этиловый алкоголь, фенолы (динитрифенол), альдегиды (паральдегид), амины (диметилинтрозамин), неорганические вещества (железа сульфат, фосфор), растительные токсины (бледная поганка, крестовник, горчак, гелиотроп и др.). Повреждение мембран клеток печени вследствие переокисления липидов; нарушение обменных процессов	Диспепсические расстройства, шок, желтуха
	Гемолитические вещества: уксусная эссенция, мышьяковистый водород, медный купорос, бихромат ртути и др. Острый гемолиз	Гемоглобинурия, боли в животе, диспепсические явления, острая сердечно-сосудистая недостаточность
	Нефротоксические вещества: этиленгликоль, щавелевая кислота, соединения тяжелых металлов и др. Блокада ряда ферментов с последующим нарушением структуры и функции клеток	Сопутствующее поражение почек
	Нейротоксические вещества: фосфорорганические соединения, наркотики, аминазин и др. Угнетение ЦНС	Признаки токсического поражения ЦНС
Кома	*Барбитураты (фенобарбитал, барбитал, барбитал-натрий, барбамил, этаминал-натрий). Производные бензодиазепина.* Наркотическое и М-холиномиметическое действие, подавление активности вегетативных центров	Начало постепенное: сонливость, снижение болевой чувствительности, помрачение сознания, кома. Зрачки сужены. Резкая потливость, бронхорея, гипотермия
	Фосфорорганические соединения (тиофос, хлорофос, карбофос, дихлофос, метафос и др.). Угнетение холинэстераз с резким повышением холинергических процессов: мускарино-, никотино- и курареподобный эффекты	Клинические проявления схожи с таковыми при барбитуровой коме, но одновременно отмечаются миофибрилляции, судороги, брадикардия, специфический ароматический запах изо рта и от рвотных масс
	Спирт этиловый. Наркотическое воздействие на ЦНС, М-холиномиметическое действие	Клинические проявления схожи с таковыми при барбитуровой коме. Запах алкоголя изо рта, маятникообразные движения глазных яблок
	Атропин (белладонна, белена, дурман), аэрон, астматол. Блокада М-холинореактивных систем организма с нейротоксическим, М-холинолитическим действием	Коме предшествуют гипертермия, психомоторное возбуждение, бред, галлюцинации. Гиперемия и сухость кожных покровов, мидриаз
	Производные фенотиазина (аминазин, дипразин, левомепромазин, трифтазин, френолон и др.). Нейротоксическое действие, обусловленное влиянием на адренергические и дофаминергические синапсы	Коме предшествуют резкая слабость, головокружение, сухость во рту, миоз. Сухожильные рефлексы повышены, раннее снижение артериального давления
	Наркотические анальгетики группы опия (опий, морфин, промедол). Наркотическое действие на ЦНС, возбуждение центров блуждающего нерва	Кома сопровождается миозом с ослаблением реакции на свет, гипертонией скелетных мышц, угнетением дыхания, гиперемией кожи, часто параличом дыхания
	Спирт метиловый. Нейротоксическое действие, обусловленное торможением ЦНС, нарушением окислительного фосфорилирования	Коме предшествуют спутанное сознание, судороги, нарастающая жажда. Мидриаз. Кожа и слизистые оболочки сухие, гиперемированы, с цианотичным оттенком. Характерный признак отравления — нарушение зрения.
	Окись углерода (угарный газ). Образование карбоксигемоглобина в крови; развитие гипоксемии и тканевой гипоксии	Начальные симптомы: ощущение давления в висках, розово-красная окраска кожных покровов, возбуждение или оглушенность. Кома, гипертермия, мидриаз, гиперкинезы, нарушения дыхания
	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан, тетрахлорид углерода). Нейро-, гепато-, нефротоксическое действие с резким нарушением метаболизма в тканях — аутокаталитическим переокислением микросомальных липидов	Бурное развитие симптомов интоксикации — упорная рвота и жидкий стул с ароматическим запахом. Кома, мидриаз, гиперемия склер, ранние гемадинамические расстройства
	Инсулин. Гипогликемическое действие	Кома предшествуют чувство голода, страха, усиленное потоотделение. При коме наблюдаются клонико-тонические судороги
Кровотечения	*Антикоагулянты (гепарин, дикумарин, фенилин* и др.).	Носовые, маточные, желудочные, кишечные кровотече-

Продолжение

Клинический признак	Токсичное вещество и его токсическое действие	Особенности клинических проявлений. Дифференциально-диагностические признаки
	Гепарин тормозит образование тромбина, препятствует агрегации тромбоцитов. Производнма кумарина вызывают гиперкоагуляцию, нарушая биосинтез протромбина, проконвертина и факторов IX, X свертывания крови	ния. Гематурия, кровоизлизиия в кожу, мышцы, склеры. Увеличение времени свертывания крови или снижение протромбинового индекса
	Бензол (пары). Наркотическое действие, угнетение кроветворения, особенно клеток миелоидного ряда	Кровотечение из носа и десен, маточные, кровоизлияния в кожу, одышка, судороги. Лицо бледное, слизистые оболочки красного цвета, мидриаз
	Глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортизон, преднизолон, дексаметазон). Влияние на метаболизм углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот с нарушением функции ЦНС, эндокринной системы, трофических процессов и др.	Кровотечения из остро образующихся язв пищеварительного тракта наряду с нарушениями нервно-психической сферы, повышением артериального давления
	Железо (сульфат, глюконат, лактат железа и др.). Местное прижигающее действие. Резорбтивное, гепато- и гематотоксическое действие; снижение синтеза протромбина; повышение проницаемости сосудистых стенок; избыточное поступление в кровоток ферритина, снижающего эффект адреналина и норадреналина	Кровотечения из желудочно-кишечного тракта; общая повышенная кровоточивость; упорная рвота и понос, тахикардия, снижение артериального давления
	Кислоты крепкие (неорганические — азотная, серная, хлористоводородная и др.; *органические — уксусная, щавелевая* и др.). Местное прижигающее действие; резорбтивное, гемато-, нефро-, гепатотоксическое действие (органические кислоты), обусловленное гемолизом эритроцитов, развитием токсической коагулопатии	Ранние и поздние пищеводно-желудочные кровотечения, сопровождающие ожоговую болезнь и гемолиз
	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан, четыреххлористый углерод). Местное раздражающее действие; гепато- и нефротоксическое действие, обусловленное аутокаталитическим переокислением микросомальных липидов свободными радикалами, образуемыми при метаболизме в печени; наркотическое действие на ЦНС	Кровоизлияния под конъюнктиву, желудочно-кишечные и носовые кровотечения, обусловленные гипотромбинемией, фибриногенопенией, повышением фибринолитической активности. Одновременно выявляются нарушения функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы, печени и почек
	Щелочи едкие (едкое кали, едкий натр, нашатырный спирт, хлорная известь). Местное прижигающее действие (колликвационный некроз)	Повторные пищеводно-желудочные кровотечения, сопровождающие ожоговую болезнь
Миофибрилляция	*Никотин.* Нейротоксическое действие, связанное с возбуждением, а затем угнетением Н-холинореактивных систем ЦНС, ганглиев, надпочечников	Миофибрилляции, сужение зрачков, расстройства зрения и слуха
	Пахикарпин. Найротоксическое действие, обусловленное блокированием передачи возбуждения в вегетативных нервных узлах	Миофибрилляции, расширение зрачков, атаксия, нарушения зрения и слуха, гемодинамические расстройства
	Фосфорорганические соединения (тиофос, хлорофос, карбофос, дихлорофос, меркаптофос, метафос и др.). Угнетение холинэстераз в синапсах центральной и периферической нервной системы с повышением холинергических процессов	Миофибрилляции, сужение зрачков, брадикардия, бронхорея, ригидность грудной клетки
Остановка сердца (скоропостижная смерть)	*Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, пахикарпин, фосфорорганические инсектициды, окись углерода, синильная кислота, сернистый водород, пары хлорных растворителей — трихлорэтилена* и др.	Предвестники остановки сердца: цианоз кожных покровов, внезапное снижение артериального давления, урежение пульса, постепенное удлинение на ЭКГ интервалов *P—P* и *Q—T*
Судороги	Судорожный синдром может быть результатом специфического воздействия токсического вещества, но чаще результатом тяжелых нарушений дыхания и глубокой гипоксии мозга	
	Стрихнин. Возбуждение ЦНС с преимущественным повышением рефлекторной возбудимости спинного мозга	Тетанические судороги, тризм, сердцебиение, цианоз, горький вкус во рту, чувство страха
	Изониазид (тубазид, ГИНК, римифон). Нейротоксическое действие в связи с нарушением усвоения пиридоксина	Судороги эпилептиформного типа с потерей сознания и расстройствами дыхания
	Этиленгликоль. Наркотическое действие	Дыхание глубокое шумное, потеря сознания, ригидность затылочных мышц, клонико-тонические судороги
	Полынь цитварная. Нейротоксическое действие, связанное с возбуждающим влиянием на ЦНС	Эпилептиформные судороги, галлюцинации, видение предметов в желтом цвете
Цианоз в результате нарушения транспорта кислорода	*«Кровяные яды»*: метгемоглобинообразователи (производные бензола, нитриты); карбоксигемоглобинобразователи (окись углерода). Острая аноксия мозга вследствие нарушения транспортной функции крови из-за токсического поражения эритроцитов	Серо-синий цвет кожи и слизистых оболочек, кома и остановка дыхания
Цианоз в результате расстройств внутритканевого дыхания	*Цианистые соединения, сероводород.* Нарушение утилизации кислорода тканями в результате угнетения цитохромоксидазы и нарушения окисления редуцированного цитохрома	Быстрое развитие симптомов интоксикации (резкий цианоз, одышка, судороги, острая сердечно-сосудистая недостаточность, кома, остановка дыхания)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие ... 3
Введение ... 6

ЧАСТЬ I

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ ... 10

Глава 1. Предмет и задачи клинической токсикологии ... 10
1.1. Предмет общей и клинической токсикологии ... 10
1.2. Из истории клинической токсикологии ... 17
1.3. Классификация ядов и отравлений ... 20
Глава 2. Характеристика действия ядов ... 29
2.1. Общие положения, терминология ... 29
2.2. Токсикокинетика ... 35
2.3. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений ... 62
Глава 3. Общие принципы диагностики отравлений ... 63
3.1. Особенности диагностики острых экзогенных отравлений ... 63
3.2. Особенности диагностики хронических отравлений ... 72
Глава 4. Методы лечения отравлений ... 72
4.1. Общие принципы лечения острых отравлений ... 72
4.2. Методы активной детоксикации организма при острых отравлениях ... 74
4.3. Методы усиления естественной детоксикации ... 78
4.4. Искусственная детоксикация ... 90
4.5. Антидотная (фармакологическая) детоксикация ... 113
Глава 5. Особенности реанимации при острых отравлениях ... 119
5.1. Проблема обратимости нарушенных функций органов и систем организма в клинической токсикологии ... 119
5.2. Особенности реанимации и интенсивной терапии острых отравлений в детском возрасте ... 121
5.3. Особенности реанимации и интенсивной терапии острых отравлений в пожилом и старческом возрасте ... 123
5.4. Организация специализированной токсикологической помощи ... 126

ЧАСТЬ II

ОСНОВНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ... 131

Глава 6. Отравления лекарственными препаратами ... 131
6.1. Распространение отравлений лекарственными препаратами ... 131
6.2. Отравления барбитуратами ... 132

6.3. Другие наиболее распространенные лекарственные отравления ... 140
Глава 7. Отравления алкоголем и его суррогатами ... 145
7.1. Распространение отравлений ... 145
7.2. Острое алкогольное отравление (алкогольная кома) ... 146
7.3. Отравление суррогатами алкоголя ... 155
Глава 8. Отравления фосфорорганическими веществами ... 168
8.1. Распространение острых отравлений ФОВ ... 168
8.2. Общие токсикологические сведения ... 169
8.3. Патогенез токсического действия ... 172
8.4. Клиническая картина острых отравлений ФОВ ... 174
8.5. Дифференциальная диагностика острых отравлений ФОВ 181
8.6. Хронические отравления ФОВ ... 182
8.7. Патоморфологические изменения ... 183
8.8. Комплексное лечение острых отравлений ФОВ ... 183
Глава 9. Отравления веществами прижигающего действия ... 189
9.1. Распространение отравлений ... 189
9.2. Отравления уксусной кислотой ... 190
9.3. Отравления неорганическими кислотами ... 210
9.4. Отравление щелочами ... 213
9.5. Отравления окислителями ... 215
Глава 10. Отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка ... 216
10.1. Распространение отравлений ... 216
10.2. Общие токсикологические сведения ... 216
10.3. Патогенез токсического действия ... 218
10.4. Клиническая картина отравлений ... 218
10.5. Особенности ингаляционных отравлений ... 220
10.6. Классификация отравлений ... 221
10.7. Дифференциальная диагностика отравлений ... 222
10.8. Патоморфологические особенности отравлений ... 222
10.9. Комплексное лечение острых отравлений ... 222
10.10. Особенности хронических отравлений ... 225
10.11. Острые отравления соединениями таллия ... 226
Глава 11. Острые отравления ядовитыми газами ... 227
11.1. Острые отравления монооксидом углерода ... 227
11.2. Отравления сероводородом ... 233
11.3. Отравления сероуглеродом ... 234
Глава 12. Острые отравления животными и растительными ядами 235
12.1. Отравления животными ядами ... 235
12.2. Отравления растительными ядами ... 239
Приложение. Дифференциальная диагностика острых отравлений по основным клиническим синдромам и симптомам 245

Учебник

ЕВГЕНИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ ЛУЖНИКОВ
КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Зав. редакцией *О. В. Карева*
Редактор *М. Н. Соловова*
Мл. редактор *Н. И. Чуканова*
Художественный редактор *Л. А. Комарова*
Технический редактор *Н. М. Клепикова*
Корректор *Т. Г. Ганина*

ИБ № 6407

ЛР № 010215 от 11.03.92. Сдано в набор 24.11.93. Подписано к печати 14.03.94. Формат бумаги 84×108 1/32. Бумага кн-журн. офс. Гарнитура «Таймс». Печать высокая. Усл. печ. л. 13,44. Усл. кр.-отт. 13,54. Уч.-изд. л. 15,03. Тираж 20 000 экз. Заказ 731. «С» 018.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

АООТ «Ярославский полиграфкомбинат»
Комитета Российской Федерации по печати.
150049, г. Ярославль, ул. Свободы, 97.



УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Для студентов
медицинских институтов

Е.А. Лужников

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ